



Alina Mocharko

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Estudo de Projeto de uma Nova Unidade Industrial Farmacêutica para produção de Antibióticos Penicilínicos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Eng. Ricardo Grilo, Laboratórios Atral, S.A.

Co-orientador: Prof. Dr. Mário Eusébio, FCT/UNL

Júri:

Presidente: Prof. Doutor José Paulo Barbosa Mota

Arguente: Dr^a. Ana Margarida Vilares Cepêda

Vogal: Engenheiro Ricardo Jorge Milheiro Dias Tavares Grilo



**FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**

Outubro de 2018

Alina Mocharko

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

**Estudo de Projeto de uma Nova Unidade
Industrial Farmacêutica para produção de
Antibióticos Penicilínicos**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Eng. Ricardo Grilo, Laboratórios Atral, S.A.

Co-orientador: Prof. Dr. Mário Eusébio, FCT/UNL

Júri:

Presidente: Prof. Doutor José Paulo Barbosa Mota

Arguente: Dr^a. Ana Margarida Vilares Cepêda

Vogal: Engenheiro Ricardo Jorge Milheiro Dias Tavares Grilo

**UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
Departamento de Química**

Setembro 2018

Esta dissertação está escrita sob as regras do novo acordo ortográfico.

Estudo de Projeto de uma Nova Unidade Industrial Farmacêutica para produção de Antibióticos Penicilínicos

Copyright © Alina Mocharko, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“Quem começa com certeza terminará com dúvida,
mas quem se contentar em começar com dúvida
poderá terminar com certeza”

~ *Francis Bacon* ~

Agradecimentos

Concluída a última etapa deste longo percurso, está na altura de deixar um agradecimento especial às pessoas que tornaram este caminho mais fácil.

Em primeiro lugar, quero agradecer aos Laboratórios Atral pela oportunidade de poder conhecer um mundo novo, diferente do que estava acostumada na faculdade. Fui acolhida por pessoas muito simpáticas e sempre prontas a ajudar no que fosse necessário.

Quero agradecer ao meu orientador, Eng. Ricardo Grilo, pelos conhecimentos transmitidos e toda a ajuda prestada ao longo da elaboração da minha dissertação. E acima de tudo pela oportunidade única de poder acompanhar um projeto desta dimensão. Muito obrigada!

Quero deixar um agradecimento muito especial ao Prof. Dr. Mário Eusébio, não só pelo acompanhamento prestado ao longo desta dissertação, mas também pelos conhecimentos que nos transmitiu ao longo de Projeto I e Projeto II. Obrigada por não me deixar desistir e incentivar-me a acreditar mais nas minhas capacidades!

Ao David Santos, um enorme obrigada pela ajuda prestada na elaboração da minha dissertação.

Vítor Crispim, obrigada por partilhares comigo estes três anos de tanto trabalho e por vezes tanta aflição. Mas valeu a pena. Foste o melhor amigo que podia ter tido nesta faculdade. Muito obrigada!

À Susana Fernandes, a minha companheira de tese. Sem ti não teria sido a mesma coisa, obrigada por estes 6 meses! À Cláudia Oliveira e à Filipa Marques, obrigada pelo companheirismo.

À minha querida família, obrigada do fundo do coração. Quero deixar um agradecimento muito especial ao meu Pai por todos estes anos de esforço e dedicação, para que eu pudesse ter tudo aquilo que tenho hoje. À minha Mãe, por ser incansável e estar sempre pronta a ajudar-me em tudo. Ao Nick, por toda a dedicação e por acreditar sempre em mim. À minha querida Irmã. E aos meus avós, que sempre me apoiaram em tudo.

Resumo

A indústria farmacêutica é um setor que conta com uma vasta gama de medicamentos. Devido à variedade destes medicamentos o cálculo das capacidades de produção das unidades farmacêuticas é dificultado, dado que diferentes processos de produção envolvem etapas de variável complexidade e duração.

Um dos objetivos desta dissertação consiste justamente no cálculo da capacidade de produção de um Fármaco A, na Nova Unidade de Penicilinas e na Unidade existente. O cálculo da capacidade compreende a contabilização de todos os tempos relativos à produção do Fármaco A, bem como a análise do desempenho dos equipamentos envolvidos no processo. Além disso, pretende-se comparar os vários cenários de produção obtidos a nível económico e em termos de lucro que geram. Um outro objetivo consiste numa análise de risco às instalações da Nova Unidade de Penicilinas, quanto à possível contaminação do Fármaco A.

A capacidade de produção da Nova Unidade revelou-se superior à da Unidade existente, e ainda com o maior lucro unitário por embalagem (2,406 € a 3,535€), e com a respetiva margem bruta entre 66% e 75%. Após a análise dos diversos modos de falha concluiu-se que, com a implementação das medidas de mitigação os riscos analisados passam a ter impacto baixo ou muito baixo.

Palavras-chave: capacidade de produção; Fármaco A; cenários de produção; análise de risco; margem bruta.

Abstract

The pharmaceutical industry is a sector with wide range of medicines. Due to the variety of these drugs, the calculation of the production capacity of the pharmaceutical units has turned out to be difficult, given that different production processes involve steps of variable complexity and duration.

One of the objectives of this dissertation consists precisely in the calculation of the production capacity of a Drug A, at the New Penicillin Unit and at the existing Unit. The calculation of the capacity comprises the accounting of all the times related to the production of Drug A, as well as the analysis of the performance of the equipment involved in the process. Besides that, it is intended to compare the various production scenarios obtained economically and in terms of profit they generate. Another objective is a risk analysis for the facilities of the New Penicillin Unit, regarding the possible contamination of Drug A.

The production capacity of the New Unit was higher than that of the existing Unit, with a highest unit profit per package (€ 2,406 to € 3,535) and its gross margin between 66% and 75%. After the analysis of the multiple ways that lead to failure, it was concluded that with the implementation of the mitigation measures, the analyzed risks become of low or very low impact.

Keywords: production capacity; Drug A; production scenarios; risk analysis; gross margin.

Índice

1 Enquadramento e motivação	1
1.1 Laboratórios Atral, S.A.	1
1.2 Motivação para a Construção de uma Nova Unidade Industrial Farmacêutica	2
2 Introdução	3
2.1 Capacidade de uma Unidade Industrial	3
2.1.1 <i>Bottlenecks</i> e Teoria das Restrições	4
2.2 Licenciamento de uma Unidade Industrial	5
2.2.1 Projeto de Arquitetura.....	5
2.2.2 Sistema de Gestão Territorial.....	6
2.2.3 Projetos das Especialidades	7
2.2.4 Enquadramento dos Laboratórios Atral.....	8
2.3 Análise de Risco: Domínios da FMEA	8
2.4 Comissionamento, Qualificação e Validação	9
3 Metodologia e Materiais Utilizados.....	13
3.1 Cálculo das Capacidades de Produção do FSO2 e do FSO2 Expansão do Fármaco A	13
3.2 Análise Económica dos Custos e Lucros na produção do Fármaco A no FSO2 e FSO2 Expansão	16
3.3 Análise de Risco ao FSO2 Expansão quanto à contaminação do produto	19
3.4 Protocolo da Qualificação das Instalações do FSO2 Expansão.....	19
3.5 Plano e Registo de Monitorização Microbiológica de Salas do FSO2 Expansão	20
4 Apresentação e Discussão dos Resultados.....	21
4.1 Cálculo das Capacidades de Produção do FSO2 e do FSO2 Expansão do Fármaco A	21
4.1.1 Tempos do processo de produção do Fármaco A	22
4.1.2 Capacidades de Produção do FSO2 e do FSO2 Expansão do Fármaco A	25
4.2 Análise Económica dos Custos e Lucros na produção do Fármaco A no FSO2 e FSO2 Expansão	28
4.2.1 Estrutura de Custos.....	28
4.3 Análise de Risco ao FSO2 Expansão quanto à contaminação do produto	35
4.4 Protocolo da Qualificação das Instalações do FSO2 Expansão	41

4.5 Plano e Registo de Monitorização Microbiológica de Salas do FSO2 Expansão	45
5 Conclusões e Propostas para Trabalhos Futuros	47
6 Referências Bibliográficas	49
Anexo A	53
Anexo B	55
Anexo C	59
Anexo D	69
Anexo E	71
Anexo F	78

Índice de Figuras

Figura 1.1 – Descrição das Unidades de Produção dos Laboratórios Atral e dos respetivos setores, quanto ao tipo de produto fabricado.....	1
Figura 2.1 – Esquematização de um <i>bottleneck</i> numa cadeia de equipamento.	4
Figura 2.2 – Etapas do Licenciamento de uma Unidade Industrial.....	5
Figura 2.3 – Organização do Sistema de Gestão Territorial.....	6
Figura 2.4 – Modelo em forma de V da Qualificação.....	10
Figura 4.1 – Etapas da Síntese do Fármaco A.	21
Figura 4.2 – Variação dos custos unitários com o número de embalagens fabricadas.	31
Figura 4.3 – Variação dos custos unitários das embalagens com o fator de escala n	33
Figura 4.4 – Valores das margens brutas experimentais e teórico.....	35
Figura 4.5 – Matriz representativa da severidade dos riscos em função da Probabilidade e do Impacto	36
Figura 4.6 – Distribuição dos pesos médios dos vários elementos constituintes a embalagem de um medicamento.	40
Figura 4.7 – Planta do FSO2 Expansão com a Identificação dos locais de Amostragem Microbiológica.....	46
Figura 7.1 – Esquema do Processo de Produção do Fármaco A, com a identificação das Substâncias Ativas e Excipientes.	53

Índice de Tabelas

Tabela 3.1 – Quantidade de matéria-prima necessária à produção do Fármaco A	13
Tabela 3.2 – Número de trabalhadores por turno	16
Tabela 3.3 – Número de manutenções anuais do equipamento para cada cenário	17
Tabela 3.4 – Custos cobrados na distribuição das embalagens.....	17
Tabela 4.1 – Resultados da contabilização dos Tempos Médios de Operação, na produção do Fármaco A	22
Tabela 4.2 – Desempenhos de Equipamentos do FSO2 e do FSO2 Expansão	23
Tabela 4.3 – <i>Output</i> dos Equipamentos, em comprimidos/h	24
Tabela 4.4 – Resultados da contabilização dos Tempos Médios de Limpeza dos Equipamentos, na produção do Fármaco A	24
Tabela 4.5 – Outros tempos envolvidos no cálculo da capacidade de produção	25
Tabela 4.6 – Cenários de produção considerados	25
Tabela 4.7 – Resultados da capacidade de produção anual média do FSO2 e do FSO2 Expansão, em milhões de embalagens.....	26
Tabela 4.8 – Incrementos na Produção com a variação do tamanho de lote.....	27
Tabela 4.9 – Resultados do Custo de Fabrico por Embalagem sem sábados incluídos	29
Tabela 4.10 – Resultados do Custo de Fabrico por Embalagem com sábados incluídos	30
Tabela 4.11 – Valores teóricos e experimentais do Expoente n	32
Tabela 4.12 – Resultados dos Custos e Lucros Unitários por embalagem	34
Tabela 4.13 – Escalas de Probabilidade e Impacto da contaminação do produto	36
Tabela 4.14 – Avaliação do risco de contaminação do produto	37
Tabela 4.15 – Modos de falha e medidas implementadas para mitigar os riscos	38
Tabela 4.16 – Escalas de Detetabilidade e Impacto na avaliação dos elementos de uma embalagem	39
Tabela 4.17 – Avaliação do risco de inconformidades na embalagem.....	40
Tabela 4.18 – Resultados da Qualificação de Instalação do “Protocolo de Qualificação das Instalações do FSO2 Expansão”	42
Tabela 4.19 – Resultados da Qualificação de Operação do “Protocolo de Qualificação das Instalações do FSO2 Expansão”	43
Tabela 4.20 – Resultados da Qualificação de Desempenho do “Protocolo de Qualificação das Instalações do FSO2 Expansão”	44
Tabela 4.21 – Resultados do Cálculo do Número de pontos de Amostragem	45

Lista de Símbolos, Abreviaturas e Siglas

DFMEA	FMEA de <i>Design</i>
DQ	Qualificação de <i>Design</i>
FLP	Formas Líquidas e Pastosas
FMEA	Análise dos modos e efeitos de falha, do inglês “ <i>Failure mode and effects analysis</i> ”
FSO1	Formas Sólidas Orais Gerais
FSO2	Formas Sólidas Orais Penicilínicas
FSO2 Expansão	Expansão das Formas Sólidas Orais Penicilínicas
FSO3	Formas Sólidas Orais Cefalosporínicas
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
INJ2	Injetável 2 (Unidade das Penicilinas)
INJ3	Injetável 3 (Unidade das Cefalosporinas)
IQ	Qualificação da Instalação
OQ	Qualificação de Operação
PFMEA	FMEA de Produto
PQ	Qualificação de <i>Performance</i> ou Desempenho
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
SFMEA	FMEA de Sistema
TSU	Taxa Social Única

1 Enquadramento e motivação

1.1 Laboratórios Atral, S.A.

Os Laboratórios Atral são um grupo farmacêutico especializado na produção de medicamentos, sendo ainda uma empresa pioneira na produção de antibióticos, tanto a nível nacional como a nível internacional.

A empresa iniciou-se como “Farmácia Atral” no ano de 1947, em Alcântara. Em 1965 surgiu o “Grupo Atral Cipan”, cuja associação deveu-se à necessidade de fabrico das próprias matérias-primas do Atral. Esta parceria terminou em 2016, quando o Atral foi adquirido por um grupo peruano Medifarma, passando a coexistir os “Laboratórios Atral, S.A.” e a “Cipan” como duas empresas independentes [1].

Atualmente, os Laboratórios Atral possuem três frentes de negócio, no que diz respeito à comercialização dos seus produtos:

- ✓ Mercado Nacional;
- ✓ Mercado Internacional;
- ✓ Atividades de *Contract Manufacturing* (contratos de fabricação para terceiros).

Quanto à produção, os Laboratórios Atral são compostos por três unidades segregadas umas das outras, de modo a prevenir possíveis contaminações cruzadas. Cada uma destas unidades está dividida em dois setores, onde são produzidas formas farmacológicas que exigem condições ambientais específicas e processos de fabrico próprios. O esquema da Figura 1.1 contempla as unidades de produção, os respetivos setores e o tipo de fármaco produzido em cada um destes setores [2].

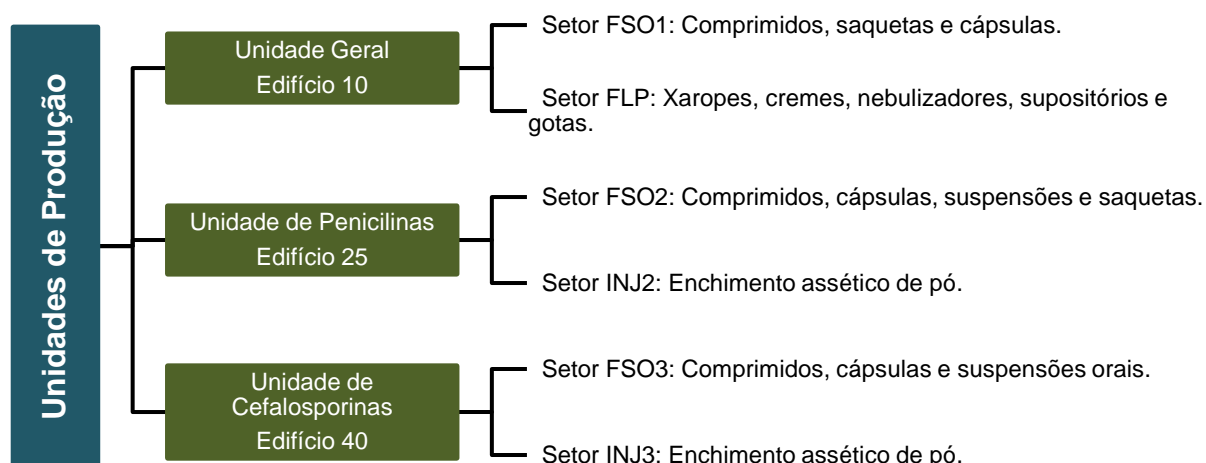


Figura 1.1 – Descrição das Unidades de Produção dos Laboratórios Atral e dos respetivos setores, quanto ao tipo de produto fabricado.

1.2 Motivação para a Construção de uma Nova Unidade Industrial Farmacêutica

Ao longo dos anos a produção de fármacos penicilínicos por parte dos Laboratórios Atral aumentou significativamente. Em particular, existem dois produtos no setor FSO2 cujo volume de vendas aumentou acentuadamente, designados de Fármaco A e Fármaco B. O progressivo aumento do volume de vendas conduziu à decisão de se efetuarem diversas melhorias no setor FSO2, com o objetivo de aumentar a capacidade de produção e garantir a cobertura de todas as encomendas. Salientam-se as seguintes melhorias, realizadas no ano de 2017 [3]:

- ✓ Ampliação das instalações;
- ✓ Aquisição de novos equipamentos;
- ✓ Otimização do processo de embalagem de alguns dos produtos;
- ✓ Criação de novos turnos.

Porém, estas medidas revelaram-se insuficientes no sentido de alcançar a produção desejada. Deste modo, impôs-se a necessidade de construir uma Nova Unidade Industrial Farmacêutica (FSO2 Expansão), como extensão da Unidade de Penicilinas existente.

Nesta Dissertação de Mestrado pretende-se calcular e comparar as capacidades de produção do Fármaco A no FSO2 e no FSO2 Expansão. Para este feito devem ser estudados todos os tempos inerentes ao processo de fabrico do Fármaco A. O interesse neste produto em específico deve-se ao facto de este ser o produto mais vendido pelos Laboratórios Atral. Assim, no FSO2 Expansão o Fármaco A será produzido em grande escala por forma a suprir as necessidades do mercado. Pretende-se ainda realizar uma análise económica aos vários cenários de produção, com o intuito de aferir quais são os que geram maior lucro.

Além da análise de capacidade e da análise económica, é conveniente proceder à realização de uma análise de risco ao FSO2 Expansão, relativamente aos modos de falha capazes de causar a contaminação do produto.

Serão elaborados planos e protocolos de natureza diversa para o FSO2 Expansão. Estes planos e protocolos, posteriormente, serão utilizados como guias no preenchimento de registos / relatórios. Estes registos / relatórios vão atestar que as instalações e os equipamentos apresentam o desempenho desejado e que cumprem com toda a regulamentação aplicável, principalmente as boas práticas de fabrico (*GMP*, do inglês “*Good Manufacturing Practices*”).

2 Introdução

A construção de uma Unidade Industrial é um processo de extrema complexidade que envolve inúmeras tarefas. Numa fase inicial é necessário estimar a capacidade de produção pretendida para a Nova Unidade. Com este dado é possível selecionar os equipamentos necessários tendo em conta os *outputs* teóricos. Sabendo as dimensões dos equipamentos é possível desenhar as salas limpas onde estes serão instalados. Durante a fase de *design* do *layout* são tidos em consideração os fluxos de pessoas e materiais de forma a minimizar o risco de contaminação cruzada dos produtos.

De seguida, devem ser elaborados e submetidos os projetos de arquitetura e das especialidades junto à Câmara Municipal. Somente após a avaliação e aprovação destes projetos se torna possível a utilização dos terrenos destinados à construção da Nova Unidade. Uma vez que a avaliação dos projetos pode ser um processo moroso estes devem ser submetidos o quanto antes. Entretanto outras tarefas têm lugar tais como: a realização de análises de risco face ao projeto de construção e às instalações; a elaboração de requisitos de utilizador para as novas instalações e equipamentos a adquirir; e a elaboração de protocolos de qualificação das instalações e dos equipamentos.

2.1 Capacidade de uma Unidade Industrial

Quando se planeia a construção de uma Nova Unidade Industrial um dos primeiros passos neste sentido é o cálculo da sua capacidade. Entende-se por capacidade de uma fábrica a quantidade de matéria-prima que pode ser processada e convertida em produto num determinado intervalo de tempo. No cálculo da capacidade consideram-se três conceitos distintos: a capacidade de projeto, a capacidade efetiva e o volume de produção [4, 5].

A **capacidade de projeto** é um valor teórico máximo que, normalmente, é inatingível na prática. Isto porque, tem em conta que os equipamentos operam à velocidade máxima e que não existem paragens na linha de produção. Por outro lado, a **capacidade efetiva** contempla as paragens na linha de produção bem como a variação da velocidade de operação dos equipamentos, conforme o tipo de produto que está a ser fabricado. As paragens na linha de produção que a capacidade efetiva contabiliza são: a manutenção programada dos equipamentos; e o *setup* dos equipamentos, isto é, o ajuste de parâmetros específicos que variam consoante o tipo de produto. Por sua vez, o **volume de produção** não é mais do que o *output* dos equipamentos, que por norma é inferior à capacidade efetiva. Algumas das razões que estão na origem da diminuição do volume de produção são: intervenções de manutenção não programadas dos equipamentos; problemas de qualidade; faltas de operários; bem como outro tipo de irregularidades que possam surgir ao longo do processo de produção [5 - 7]. Deste modo, verifica-se que:

$$\text{Capacidade de Projeto} \geq \text{Capacidade Efetiva} \geq \text{Volume de Produção}$$

Estes três conceitos podem ser relacionados entre si através de duas taxas: a taxa de utilização e a taxa de eficiência. A **taxa de utilização** representa a percentagem de capacidade que é utilizada tendo em conta a capacidade máxima disponível (equação 2.1). A **taxa de eficiência** representa a percentagem de capacidade que é utilizada tendo em conta a capacidade efetivamente disponível (equação 2.2) [6, 7].

$$Utilização (\%) = \frac{Volume\ de\ Produção}{Capacidade\ de\ Projeto} \quad (2.1)$$

$$Eficiência (\%) = \frac{Volume\ de\ Produção}{Capacidade\ Efetiva} \quad (2.2)$$

2.1.1 *Bottlenecks* e Teoria das Restrições

O termo *bottleneck* no âmbito de um processo industrial traduz-se na existência de pontos de restrição no fluxo do produto [8]. Numa linha de produção os pontos de restrição implicam a acumulação de produto tal como exemplificado na Figura 2.1 (Adaptada de [9]).

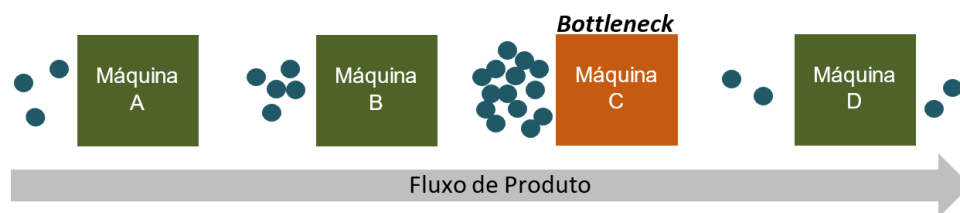


Figura 2.1 – Esquematização de um *bottleneck* numa cadeia de equipamentos.

Quando existe um *bottleneck* num processo todo o sistema fica comprometido, independentemente da localização do mesmo. Um *bottleneck* pode ser temporário ou permanente [8], no caso de, respetivamente, um equipamento estar avariado ou apenas apresentar um desempenho abaixo ao dos restantes elementos do sistema. Este fenómeno afeta diretamente a capacidade de produção de uma Unidade Industrial já que é o passo mais lento e dita o ritmo do processo de produção.

Neste ponto entra a Teoria das Restrições (“*Theory of Constraints*” – TOC), que é a chave para a identificação e eliminação dos *bottlenecks* de processo. A TOC propõe uma abordagem simples e eficaz, composta por cinco fases [10 - 13]:

- 1) **Identificar** a restrição / *bottleneck* do processo;
- 2) **Explorar** a restrição / *bottleneck*. Através da eliminação de todas as ocorrências capazes de potencializar os efeitos pejorativos do *bottleneck* (*setups* do equipamento, problemas de manutenção, falta de operários, entre outros);

- 3) **Subordinar** os restantes elementos do sistema por forma a explorar a restrição / *bottleneck*. Isto é, os elementos que não constituem *bottlenecks* e cuja capacidade de operação é muito superior ao *bottleneck* do processo, não devem operar na sua capacidade máxima por forma a evitar a acumulação de *stocks*;
- 4) **Elevar** o desempenho da restrição / *bottleneck*. Elevar o *bottleneck* é diferente de explorá-lo, pois a exploração pretende identificar e eliminar as perdas de tempo em operações. Por outro lado, a elevação do *bottleneck* consiste em realizar investimentos de capital tais como a aquisição de novos equipamentos; criação de turnos extra; contratação de pessoal; entre outros;
- 5) **Repetir** as etapas de 1 a 4. A supressão de um *bottleneck* eleva o rendimento do processo, porém é necessário verificar se com o levantamento do primeiro *bottleneck* não foi evidenciado um outro *bottleneck* que limite o processo. Neste sentido, a repetição das etapas de 1 a 4 está relacionada com a melhoria continua do desempenho do processo.

2.2 Licenciamento de uma Unidade Industrial

O Licenciamento de uma Unidade Industrial é um procedimento de carácter obrigatório e envolve as etapas descritas na Figura 2.2 [14].



Figura 2.2 – Etapas do Licenciamento de uma Unidade Industrial.

2.2.1 Projeto de Arquitetura

Um Projeto de Arquitetura completo terá de reunir os seguintes desenhos técnicos [15]:

- ✓ Plantas, à escala de 1:50 ou 1:100, com as dimensões e áreas de todas as divisões da instalação. Representação dos equipamentos de processo e do equipamento sanitário.
- ✓ Alçados, que são os desenhos das fachadas de um edifício, à escala de 1:50 ou 1:100, com todas as indicações necessárias à cerca da composição das fachadas e da cobertura da instalação.
- ✓ Cortes longitudinais e transversais, à escala de 1:50 ou 1:100. Indicação das cotas dos pisos, da soleira e dos acessos ao estacionamento, se aplicável.
- ✓ Detalhes de construção, à escala adequada, relativos à articulação entre os vários elementos da instalação (paredes exteriores do edifício, cobertura, vãos e o pavimento exterior).
- ✓ No caso de as instalações ficarem ao abrigo do regime de propriedade horizontal a planta deverá conter as frações de cada divisão da instalação, em percentagem ou permilagem.

O Projeto de Arquitetura tem que ser entregue na Câmara Municipal, onde o presidente, ou outro membro qualificado, avalia a sua viabilidade. A avaliação do Projeto de Arquitetura rege-se de acordo com as normas estabelecidas pelo Sistema de Gestão Territorial, dada a importância do aproveitamento sustentável do território. Pelo que, é importante compreender os programas/planos que têm de ser respeitados na elaboração de um Projeto de tamanha dimensão.

2.2.2 Sistema de Gestão Territorial

O Sistema de Gestão Territorial é composto por quatro âmbitos, com a seguinte sequência: âmbito nacional, âmbito regional, âmbito intermunicipal e âmbito municipal.

A Figura 2.3 sistematiza os âmbitos supramencionados, bem como os seus instrumentos de atuação [16].

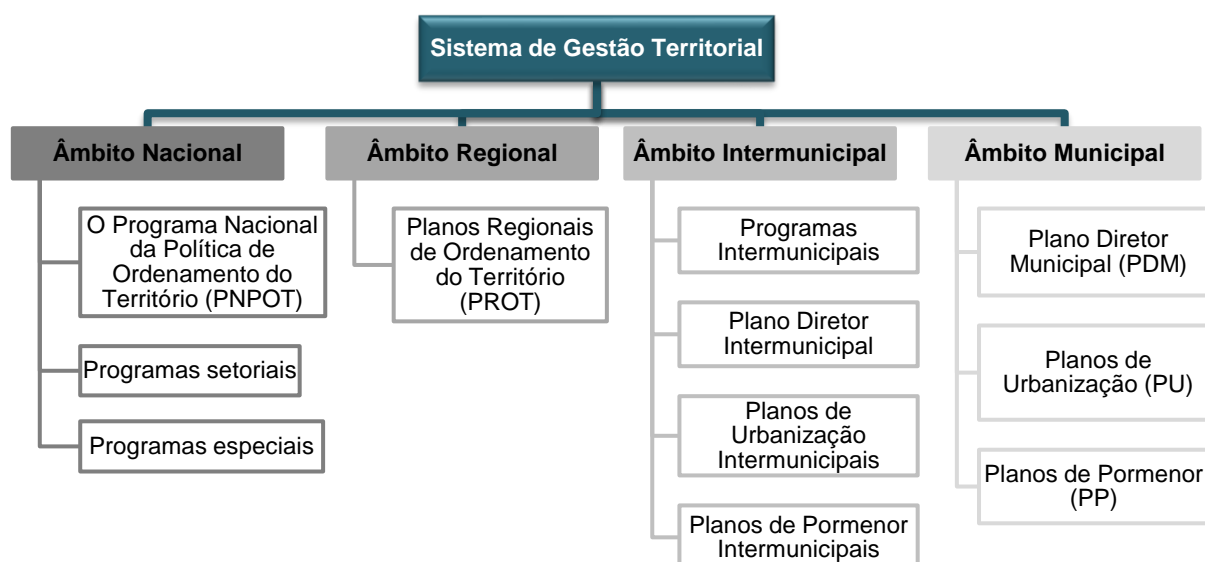


Figura 2.3 – Organização do Sistema de Gestão Territorial.

O Programa Nacional da Política de Ordenamento do Território (PNPOT) é o documento mestre da gestão territorial e insere-se no **âmbito nacional**. Este documento foi elaborado com o intuito de potenciar o desenvolvimento territorial, tendo por base uma índole estratégica [17]. Pretende-se promover com o PNPOT: o desenvolvimento equilibrado e sustentável; a competitividade territorial e a integração internacional de Portugal; o crescimento policêntrico, aplicável a diferentes escalas (desde a escala europeia à escala regional) [18]; a coesão social, através de infraestruturas e equipamentos coletivos; a expansão das redes e infraestruturas das tecnologias de informação e de comunicação; e a participação dos cidadãos e das instituições na gestão territorial, de modo a garantir a sua qualidade e eficiência [19, 20].

Por sua vez, o **âmbito regional** inclui os Planos Regionais de Ordenamento do Território (PROT). Os PROT proporcionam um desenvolvimento territorial de índole estratégica, mas a nível

regional, e contemplam as estratégias consideradas em PNPOT [17]. As áreas abrangidas por PROT são geralmente municípios com interesses em comum, podendo ser de carácter económico, ecológico, social, político, entre outros. Os principais objetivos de PROT são: aplicar a política de ordenamento aos municípios abrangidos; definir princípios gerais de ocupação e utilização do território; e otimizar o uso do espaço, tendo em conta as aptidões e as potencialidades dos municípios abrangidos [21].

Os programas/planos associados ao âmbito intermunicipal são de elaboração facultativa. Estes instrumentos, quando existem, têm como função estabelecer uma conexão entre o plano regional e os planos municipais [16, 17].

Por último, existe a categoria de Planos Municipais de Ordenamento do Território (PMOT) pertencentes ao **âmbito municipal**. Um dos planos integrantes de PMOT é o Plano Diretor Municipal (PDM). Este plano cinge-se apenas a um município, porém tem em conta todos os desígnios dos planos que lhe são hierarquicamente superiores, o PNPOT e os PROT. O PDM é um instrumento de planeamento territorial de cariz regulamentar e é aprovado pelo município. O principal objetivo do PDM é estabelecer o regime de uso dos solos, tendo em conta as projeções futuras da ocupação humana e do planeamento das redes e sistemas urbanos [17].

Deste modo, o PDM é o instrumento que melhor caracteriza um município, pois é um plano mais específico e pormenorizado. Durante a avaliação do Projeto de Arquitetura pretende-se verificar que este tem em linha de conta os desígnios do PDM e, consequentemente os de PROT e PNPOT. O Projeto de Arquitetura é deferido se estiver de acordo com as ideologias do PDM.

2.2.3 Projetos das Especialidades

Assim que o Projeto de Arquitetura for dado como deferido têm de ser submetidos a apreciação os seguintes Projetos das Especialidades [15], [22]:

- ✓ Projeto de Estruturas (metálicas e de betão) e Fundações;
- ✓ Projeto de Estabilidade (com os Projetos de Escavação e Contenção Periférica incluídos);
- ✓ Projeto de alimentação e distribuição de Energia Elétrica;
- ✓ Projeto de Redes Prediais de Água e Esgotos;
- ✓ Projeto de Águas Pluviais;
- ✓ Projeto de Arranjos Exteriores;
- ✓ Projeto de Infraestruturas de Telecomunicações;
- ✓ Projeto de Instalações Eletromecânicas (elevadores);
- ✓ Projeto de Segurança Contra Risco de Incêndios em Edifícios;
- ✓ Projeto de Condicionamento Acústico;
- ✓ Projeto de Instalação da Rede de Gás;
- ✓ Projeto de Comportamento Térmico.

Após a aprovação de todos os projetos supracitados o requerente obtém a Licença de Construção, podendo efetivamente iniciar as obras de construção. Quando as obras se encontrarem terminadas as instalações são inspecionadas, com o objetivo de emitir uma Autorização de Utilização das Instalações. A Autorização só é concedida se durante a inspeção do espaço se verificar que, as instalações estão em conformidade com os Projetos, submetidos e aprovados, e que se destinam à utilização prevista [14].

2.2.4 Enquadramento dos Laboratórios Atral

No caso dos Laboratórios Atral nem todos os Projetos das Especialidades acima descritos foram submetidos à Câmara Municipal. Isto porque, o tipo de atividade a desenvolver nas instalações é o fator determinante na seleção dos Projetos.

A Nova Unidade dos Laboratórios Atral destina-se à produção de formas sólidas orais penicilínicas, não estéreis. Pelo que, de acordo com a legislação vigente, os Projetos das Especialidades submetidos foram os seguintes:

- ✓ Projeto de Estruturas (metálicas e de betão) e Fundações;
- ✓ Projeto de Estabilidade (com os Projetos de Escavação e Contenção Periférica incluídos);
- ✓ Projeto de alimentação e distribuição de Energia Elétrica;
- ✓ Projeto de Redes Prediais de Água e Esgotos;
- ✓ Projeto de Águas Pluviais;
- ✓ Projeto de Infraestruturas de Telecomunicações;
- ✓ Projeto de Segurança Contra Risco de Incêndios em Edifícios.

Adicionalmente, elaboraram-se os seguintes Projetos:

- ✓ Utilidades e a respetiva instrumentação e controlo (com o traçado das linhas de distribuição de salmoura positiva, ida e retorno; vapor; ar comprimido e azoto).
- ✓ Sistema AVAC (Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado) destinado a realizar o tratamento de ar nas salas, com base na classe de filtros utilizados.

2.3 Análise de Risco: Domínios da FMEA

A FMEA é uma técnica de análise de risco muito utilizada em engenharia industrial e permite definir, identificar e eliminar falhas conhecidas ou prevenir potenciais modos de falha. O objetivo da FMEA consiste em suprimir os modos de falha de um sistema ou reduzir os seus riscos [23]. Deste modo, destacam-se três tipos principais de FMEA: FMEA de Sistema (SFMEA), FMEA de *Design* (DFMEA) e FMEA de Processo (PFMEA).

A FMEA de Sistema compreende a análise do sistema como um todo envolvendo os subsistemas que lhe são intrínsecos. É importante analisar as interações estabelecidas entre o sistema e os seus subsistemas, por forma a prever possíveis modos de falha que estas interações possam originar. Os subsistemas a considerar são o meio ambiente, os operários e os equipamentos [24]. A SFMEA é realizada numa fase inicial, assim que o projeto do sistema tenha sido terminado. Comparada com a DFMEA e PFMEA, a SFMEA apresenta maior vantagem económica, já que as possíveis alterações no projeto do sistema implicam menos custos do que nas fases subsequentes [25].

Por sua vez, a FMEA de *Design* está direcionada para o *Design* do Produto e abrange um domínio menos vasto que a SFMEA, sendo o seu foco o subsistema ou algum componente deste, bem como as interações entre os componentes [24]. Neste caso pretende-se analisar os modos de falha que podem ocorrer durante o fabrico, tendo em conta os requisitos do projeto e partindo do pressuposto que o produto será fabricado conforme as especificações [26].

Por fim, a FMEA de Processo diz respeito ao Processo de Fabrico. Pretende-se apurar os riscos associados ao fabrico do produto, contorná-los e otimizar as seguintes condições: diminuir os tempos do processo de fabrico e minorar as perdas de produto. O estudo dos modos de falha de Processo pode abranger além do processo de fabrico, o embalamento, o processo de transporte e o armazenamento [24]. Muitas vezes a PFMEA é a análise mais complicada e morosa entre os tipos de FMEA destacados [25].

2.4 Comissionamento, Qualificação e Validação

Os equipamentos de processo e os sistemas integrantes das novas instalações antes de iniciarem as suas atividades na unidade fabril passam por uma série de etapas. Estas etapas podem ser divididas em três conceitos distintos: o Comissionamento, a Qualificação e a Validação.

Quando se trata de equipamentos estes primeiramente terão de ser testados no fabricante e só depois é que se avança para o Comissionamento. Os testes que são realizados no fabricante designam-se comumente de FAT (*Factory Acceptance Tests*) e encontram-se ao abrigo da Norma IEC-62381 (2012) [27]. Para a realização de FAT é necessário o deslocamento de uma equipa especializada até às instalações do fornecedor do equipamento. No local serão efetuados todos os testes de acordo com o protocolo e será redigido um relatório. O objetivo de FAT é assegurar que o equipamento cumpre todas as especificações em termos da Instalação e Operação, e que se encontra apto para ser transportado e instalado [28].

As atividades de Comissionamento têm início após a conclusão de FAT e da receção dos equipamentos nas instalações do cliente. Entende-se por atividades de Comissionamento a realização de testes extra levando os equipamentos a um estado funcional. Durante o Comissionamento o tipo de testes a realizar é designado de SAT (*Site Acceptance Tests*), isto é, testes que são realizados nas

instalações do cliente. Estes testes, à semelhança de FAT, encontram-se especificados na Norma anteriormente mencionada [28].

Uma vez concluído o Comissionamento é iniciada a Qualificação dos equipamentos. Os equipamentos têm de ser qualificados pelo utilizador para provar que não existe qualquer anomalia na sua instalação, operação e desempenho [29]. A Qualificação segue o “modelo em forma de V”, tal como se pode verificar na Figura 2.4 (Adaptada de [29]).

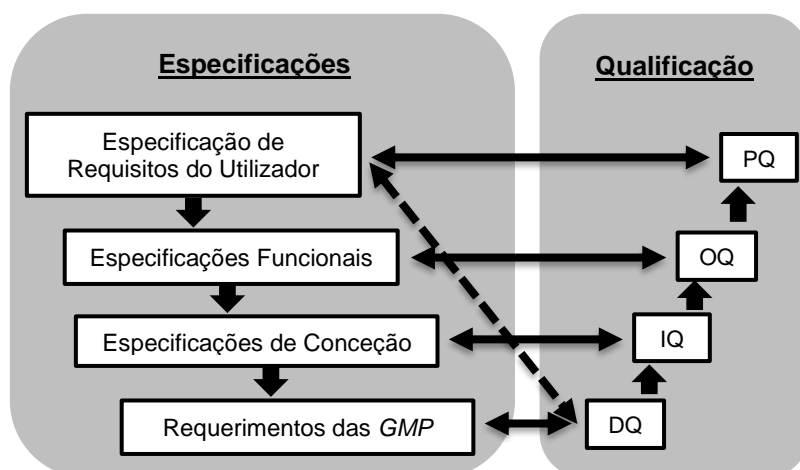


Figura 2.4 – Modelo em forma de V da Qualificação.

O objetivo deste modelo é criar uma sequência lógica que auxilie a perceção da relação existente entre as etapas da Qualificação e as respetivas Especificações. Deste modo, o primeiro passo consiste na elaboração das Especificações por uma ordem crescente de detalhe. Simultaneamente, são preparados os protocolos com os respetivos testes que permitirão realizar a Qualificação [30]. Os protocolos de teste são executados assim que as atividades de comissionamento terminarem e só podem ser considerados aprovados quando os resultados obtidos estiverem de acordo com os critérios de aprovação previamente estabelecidos [29].

Qualificação de *Design* (DQ): A Qualificação de *Design* ou Projeto tem como função garantir que as Boas Práticas de Fabrico (GMP) e os Requisitos de Utilizador (URS) são cumpridos.

Qualificação de Instalação (IQ): A Qualificação de Instalação consiste em verificar se aquilo que foi instalado/construído corresponde ao que foi acordado entre o fornecedor e o utilizador.

Qualificação de Operação (OQ): Com a Qualificação de Operação pretende-se confirmar que as especificações funcionais das instalações/equipamentos correspondem ao declarado pelo fornecedor. Deste modo, são realizados testes, que podem incluir placebos.

Qualificação de *Performance* (PQ): Por último, na Qualificação de *Performance* ou Desempenho o objetivo é realizar testes com o produto. Com a realização destes testes é possível

verificar se o desempenho do equipamento vai de encontro aos requisitos de utilizador, bem como avaliar o rendimento e a qualidade do produto obtido.

Somente após a conclusão da qualificação dos equipamentos/sistemas prossegue-se para a etapa da validação. A diferença entre estes dois conceitos reside no facto de a qualificação ser aplicável a equipamentos, sistemas e utilidades, enquanto que a validação tem aplicabilidade em processos. Deste modo, a qualificação acaba por ser uma das etapas da validação. A validação de um processo garante a fiabilidade e reprodutividade do mesmo, visto que a qualidade do produto final é assegurada [31, 32].

3 Metodologia e Materiais Utilizados

3.1 Cálculo das Capacidades de Produção do FSO2 e do FSO2 Expansão do Fármaco A

A estratégia delineada para o cálculo das capacidades de produção do Fármaco A passou pelas seguintes etapas:

❖ Caracterização do Fármaco A

As embalagens do Fármaco A são compostas pelos seguintes elementos:

- ⇒ Um folheto informativo;
- ⇒ Dois blisters;
- ⇒ Dezasseis comprimidos no total, e oito por blister.

Devido a questões de confidencialidade os componentes do Fármaco A serão designados de “Ativos (1, ..., n)” e “Excipientes (1, ..., n)”. E os componentes da solução de revestimento do Fármaco A de “Solução de revestimento (1, ..., n)”. Pretende-se produzir dois lotes de tamanhos distintos, que em termos quantitativos estão descritos na Tabelas 3.1.

Tabela 3.1 – Quantidade de matéria-prima necessária à produção do Fármaco A

Componentes	Unidades	100 000 unidades de comprimidos (Lote A)	400 000 unidades de comprimidos (Lotes B e C)
Ativo 1	g	36 200	144 800
Ativo 2	g	104 200	416 800
Excipiente 1	g	735	2 940
Excipiente 2	g	5 000	20 000
Excipiente 3	g	1 000	4 000
Excipiente 4	g	1 200	4 800
Excipiente 5	g	2 000	8 000
Excipiente 6	g	9 000	36 000
Solução de revestimento 1	g	400	1 600
Solução de revestimento 2	g	8 000	32 000
Solução de revestimento 3	mL	163	652
Solução de revestimento 4	mL	50 400	201 600
Solução de revestimento 5	mL	37 750	151 000
Solução de revestimento 6	mL	4 310	17 240

❖ Contabilização de tempos do FSO2

Os tempos de processo e os tempos de higienização dos equipamentos, do setor FSO2, foram contabilizados através da consulta dos registos de utilização dos equipamentos. Estes registos são compostos por fichas destinadas a cada equipamento do setor, e contemplam a data, a hora e a atividade desenvolvida, permitindo aferir o tempo de cada etapa.

Analisou-se as fichas dos seis principais equipamentos, utilizados na produção do Fármaco A, contabilizando-se um total de 112 lotes produzidos no ano de 2017. Os tempos foram submetidos a um tratamento estatístico e calculou-se os tempos mínimos, médios e máximos, expectáveis para cada etapa. Além disso, foram realizadas várias observações *in situ*, de modo a compreender a logística do processo de produção e da limpeza dos equipamentos. Os tempos obtidos foram validados pelo Encarregado do setor FSO2, para garantir a fiabilidade dos cálculos posteriores.

No caso dos tempos de processo do FSO2 Expansão estes foram estimados a partir do desempenho dos novos equipamentos adquiridos. Quanto aos tempos de limpeza dos equipamentos, assumiu-se que estes seriam idênticos aos tempos de limpeza dos equipamentos do FSO2, uma vez que apresentam um *design* semelhante.

❖ Cálculo das capacidades de produção do FSO2 e do FSO2 Expansão

1. A primeira etapa do cálculo da capacidade de produção implica a determinação do tempo que um lote leva a ser completado, assumindo dois cenários: o cenário da produção em campanha e o cenário da mudança de produto. As equações 3.1 e 3.2 descrevem, respetivamente, estes cenários.

$$t_{\text{Lote}} = t_{\text{OE}} + t_{\text{HE}} + t_{\text{HS}} \quad (3.1)$$

Onde,

t_{Lote} – Tempo necessário para completar um Lote;

t_{OE} – Tempo de Operação dos Equipamentos;

t_{HE} – Tempo de Higienização dos Equipamentos;

t_{HS} – Tempo de Higienização da Sala.

$$t_{\text{Lote,mp}} = t_{\text{OE}} + t_{\text{DE}} + t_{\text{HE,mp}} + t_{\text{ME}} + t_{\text{HS}} \quad (3.2)$$

Onde,

$t_{\text{Lote,mp}}$ – Tempo necessário para completar um Lote com mudança de produto;

t_{OE} – Tempo de Operação dos Equipamentos;

t_{DE} – Tempo de Desmontagem dos Equipamentos;

t_{HE} – Tempo de Higienização dos Equipamentos com mudança de produto;

t_{ME} – Tempo de Montagem dos Equipamentos;

t_{HS} – Tempo de Higienização da Sala.

Os tempos de montagem e desmontagem dos equipamentos, na equação 3.2, podem ser substituídos por t_{MF} , que corresponde ao tempo de mudança de formato, aplicável às máquinas de blisteragem e embalagem.

2. Seguidamente, procedeu-se ao cálculo do tempo disponível utilizando a equação 3.3.

$$t_{Disponível/Ano} = (t_{H/D} * t_{D/A}) - (t_P + t_{F,M}) \quad (3.3)$$

Onde,

$t_{Disponível/Ano}$ – Tempo Disponível para a produção (h);

$t_{H/D}$ – Número de Horas disponíveis por Dia (1 Turno: 8 horas; 2 Turnos: 16 horas; 3 Turnos: 24 horas);

$t_{D/A}$ – Número de Dias disponíveis por Ano (220 Dias: Sem sábados; 264 Dias: Com sábados);

t_P – Tempo de pausa dos Operários (h);

$t_{F,M}$ – Tempo dispensado para as Formações e Manutenções programadas (h).

3. No cálculo da produção anual é necessário ter em conta os dois tipos de lote, com mudança de produto e sem mudança de produto. A equação 3.4 estabelece a relação entre ambos os tipos de lote, e envolve os três parâmetros calculáveis a partir das equações 3.1, 3.2 e 3.3.

$$X_{Anual} = \frac{t_{Disponível/Ano}}{4t_{Lote} + t_{Lote,mp}} \quad (3.4)$$

Onde,

X_{Anual} – Número anual de ciclos de cinco lotes.

Pretende-se com a equação 3.4 calcular o número anual de ciclos de cinco lotes. Isto é, quantos ciclos existem no tempo disponível por ano tendo em conta que, em cada cinco lotes um é o lote a seguir ao qual vai ocorrer a mudança de produto. Esse lote envolve uma higienização mais completa e minuciosa, com montagem e desmontagem de equipamentos. No entanto, não é necessariamente obrigatório ocorrer mudança de produto para se realizar uma higienização deste género.

4. O número de lotes produzidos anualmente é obtido através da equação 3.5, multiplicando o número anual de ciclos por cinco lotes.

$$N^{\circ} \text{ de Lotes}_{Anual} = X_{Anual} * 5 \quad (3.5)$$

5. Por último, o número anual de embalagens contidas num lote de 100 000 unidades e de 400 000 unidades é calculado através das equações 3.6 e 3.7, respetivamente.

$$N^{\circ} \text{ de Embalagens}_{Anual} = N^{\circ} \text{ de Lotes}_{Anual} * \left(\frac{100\,000}{2 * 8} \right) \quad (3.6)$$

$$N^{\circ} \text{ de Embalagens}_{Anual} = N^{\circ} \text{ de Lotes}_{Anual} * \left(\frac{400\,000}{2 * 8} \right) \quad (3.7)$$

Onde,

100 000 e 400 000 – Dois tamanhos de lote distintos;

2 * 8 – Produto entre o número de blisters por embalagem (dois) e o número de comprimidos por embalagem (oito).

3.2 Análise Económica dos Custos e Lucros na produção do Fármaco A no FSO2 e FSO2 Expansão

No subcapítulo da análise económica vários pressupostos foram efetuados, para calcular as parcelas de custo.

❖ Custos variáveis

Matéria-Prima e Material de Embalagem (Anexo C1) – Estabeleceu-se que seriam efetuados descontos por parte do fornecedor à medida que a quantidade adquirida aumenta. Os descontos máximos aplicados correspondem a 30% e 25% para a matéria-prima e material de embalagem, respetivamente. Estes descontos são aplicados ao cenário de produção de três turnos com sábados incluídos, pois é nesta situação que a produção é máxima. Para os restantes cenários de produção o desconto aplicado diminui gradualmente.

Mão-de-obra Direta e de Controlo e Aprovação (Anexo C2) – A Tabela 3.2 apresenta a composição quantitativa em trabalhadores nos três turnos.

Tabela 3.2 – Número de trabalhadores por turno

		Número de trabalhadores		
		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos
Mão-de-obra Direta	Operários	7	14	17
	Pessoal da limpeza	1	2	3
	Encarregado do setor	1	2	2
Mão-de-obra de Controlo e Aprovação	Técnicos do Controlo da Qualidade	2	3	4
	Técnicos da Garantia da Qualidade	1	2	2
Total		12	23	28

Para o cálculo do vencimento dos trabalhadores definiu-se salários brutos e aplicou-se as devidas taxas. Nomeadamente, a TSU paga pelo operário e pela entidade empregadora, que corresponde a 11% e 23,75%, respetivamente [31]. Além do pagamento dos vencimentos a empresa é ainda responsável pelos gastos relativos ao seguro de trabalho, subsídio de refeição, medicina no trabalho e as formações.

Utilidades e Serviços (Anexo C3) – Esta parcela de custos inclui o azoto e a água, como utilidades principais na produção do Fármaco A, e a eletricidade como serviço. Os valores destas parcelas foram deduzidos a partir do valor mensal gasto pelos Laboratórios Atral.

Análises Laboratoriais – Considerou-se que para efetuar as análises laboratoriais a um lote o custo médio rondaria os 800€.

Limpeza de Equipamentos (Anexo C4) – A limpeza dos equipamentos é efetuada no final de cada lote, para esta parcela considerou-se os custos resultantes dos materiais de limpeza e produtos químicos necessários para executar estes procedimentos.

Manutenção de Equipamentos (Anexo C4) – O número anual de manutenções aumenta com a produção, uma vez que há maior desgaste dos equipamentos e a probabilidade de avaria aumenta. Na Tabela 3.3 pode ser encontrado o número de manutenções estimadas para cada uma das etapas da produção do Fármaco A.

Tabela 3.3 – Número de manutenções anuais do equipamento para cada cenário

Etapas	Sem sábados			Com sábados		
	1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno	2 Turnos	3 Turnos
Preparação	4	7	7	5	8	8
Compactação	15	20	20	17	22	22
Compressão	15	20	20	17	22	22
Revestimento	15	20	25	17	22	27
Blisteragem	7	12	15	8	13	16
Embalagem	7	12	15	8	13	16

O custo da manutenção dos equipamentos engloba o vencimento da equipa de manutenção e as peças de substituição.

Distribuição e Logística – Os pressupostos para o cálculo desta parcela de custo estão apresentados na Tabela 3.4.

Tabela 3.4 – Custos cobrados na distribuição das embalagens

Número de Embalagens	Custo por Embalagem transportada (€)
1 – 1 000 000	0,200
1 000 000 – 2 000 000	0,195
2 000 000 – 3 000 000	0,190
3 000 000 – 4 000 000	0,185
4 000 000 – 5 000 000	0,180
5 000 000 – 6 000 000	0,175
6 000 000 – 7 000 000	0,170
7 000 000 – 8 000 000	0,165

Considerou-se que, na medida em que o número de embalagens a ser transportado aumenta, a companhia distribuidora aplica descontos sobre o preço base, de 20 cêntimos, por cada embalagem transportada.

❖ Custos fixos

Mão-de-obra de Supervisão (Anexo C2) – Os gastos com o salário de um supervisor além da TSU suportada pela entidade empregadora, incluem o seguro de trabalho, o subsídio de refeição, a medicina no trabalho e as formações. Considerou-se a existência de três supervisores, um por cada setor: produção, controlo da qualidade e garantia da qualidade.

Depreciação dos Equipamentos (Anexo C4) – Entende-se por depreciação a perda de valor dos equipamentos inculcida pela utilização, desgaste natural e desvalorização face aos novos equipamentos lançados no mercado.

❖ Relação entre o PVP e o PVA

Estes dois conceitos estão relacionados através da equação (3.8) [34].

$$PVP_{c/IVA} = (PVA + MgA + feeA + MgF + feeF + Taxa\ Inf.) * 1,06 \quad (3.8)$$

Onde,

MgA – Margem do armazenista, calculada sobre o PVA (%);

MgF – Margem da farmácia, calculada sobre o PVA (%);

feeA – Valor fixo que acresce à margem percentual do armazenista;

feeF – Valor fixo que acresce à margem percentual da farmácia;

Taxa Inf. – Taxa de comercialização (0,4%), calculada sobre o $PVP_{s/IVA}$;

1,06 – Fator que reflete a aplicação do IVA (6%).

Na equação 3.8 o PVA (Preço de Venda ao Armazenista) é o valor que os Laboratórios Atral recebem na venda de uma embalagem do Fármaco A. Existem escalões de preços, conforme o valor de PVA do fármaco, que estabelecem as margens máximas de comercialização dos medicamentos (MgA e MgF) [35].

O PVA do Fármaco A é de 4,71 €. Neste caso, é aplicável o 1º Escalão, que abrange valores de PVA até 5,00 €. A equação 3.9 destina-se à determinação do PVP (Preço de Venda ao Público), desde que $PVA < 5,00$ €:

$$PVP_{c/IVA} = 1,1475 PVA + 0,94 \quad (3.9)$$

Através da equação 3.9 verifica-se que o PVP do Fármaco A é de 6,34 €.

3.3 Análise de Risco ao FSO2 Expansão quanto à contaminação do produto

Na análise de risco procedeu-se à avaliação dos riscos relativos à contaminação do produto. Estes riscos constam no documento interno dos Laboratórios Atral, designado de “Análise de risco associada à possibilidade de contaminação cruzada entre a nova unidade de produção de Penicilinas e os restantes sectores de produção” [36]. Foram elaboradas escalas de Probabilidade e Impacto para a avaliação da Severidade dos riscos.

❖ Atividade experimental de pesagem

Com o intuito de estabelecer os limites mínimos e máximos de cada embalagem e garantir que a mesma contém todos os itens previstos foi realizada uma atividade de pesagem. Desta forma, procedeu-se à pesagem de 13 conjuntos de diferentes fármacos, constituídos por vários elementos desde a embalagem aos comprimidos. Cada conjunto é um tipo fármaco fabricado nos Laboratórios Atral, por questões de confidencialidade os conjuntos serão designados de “Medicamento (1, ..., n)”, sendo cada conjunto constituído por:

- ⇒ 50 Blisters;
- ⇒ 50 Folhetos Informativos;
- ⇒ 50 Comprimidos;
- ⇒ 50 Embalagens.

Estes elementos foram pesados nas balanças da secção do Controlo da Qualidade, dos Laboratórios Atral. Os resultados desta atividade podem ser consultados no Anexo E.

3.4 Protocolo da Qualificação das Instalações do FSO2 Expansão

No âmbito desta dissertação, foi elaborado o protocolo da Qualificação das Instalações do FSO2 Expansão. Este protocolo será preenchido, por um técnico da Garantia da Qualidade, assim que a nova unidade se encontrar operacional. O protocolo é composto por três partes: Qualificação de Instalação, Qualificação de Operação e Qualificação de Performance.

Foi analisado o *layout* das novas instalações e elaboraram-se diversas tabelas com a identificação dos seguintes aspetos:

1. Áreas e volumes das salas;
2. Tipo de material constituinte do teto, chão e paredes das salas;
3. Salas com encravamentos das portas e indicadores de pressão e temperatura;
4. Identificação do tipo de utilidades presentes nas salas;
5. Identificação das eficiências dos filtros de ar, bem como do número de pontos de insuflação e retorno, por sala;

6. Valores de Temperatura (°C) e Humidade (%HR) previstos para as salas.

3.5 Plano e Registo de Monitorização Microbiológica de Salas do FSO2 Expansão

A elaboração do plano de monitorização microbiológica prendeu-se com a necessidade de avaliar a carga microbiana nas novas instalações. Neste sentido, procedeu-se do seguinte modo:

1. Avaliou-se as salas quanto ao seu índice de criticidade, que pode tomar três valores: 0, 0,5 e 1;
2. Calculou-se os volumes das salas com índice de criticidade 0,5 e 1, visto serem as salas que apresentam risco de contaminação do produto;
3. Aplicou-se a equação 3.10 para o cálculo do número de amostras a recolher, por sala;

$$Na = \frac{\sqrt[3]{V} * I}{2} \quad (3.10)$$

Onde,

Na – Número de pontos de amostragem;

V – Volume da sala;

I – Índice de criticidade.

4. Tendo em conta o número de amostras por sala, identificou-se no *layout* do FSO2 Expansão os locais de amostragem.

4 Apresentação e Discussão dos Resultados

4.1 Cálculo das Capacidades de Produção do FSO2 e do FSO2 Expansão do Fármaco A

Dentro dos Laboratórios Atral, mais especificamente no setor FSO2, são produzidos cerca de 28 tipos de diferentes fármacos. Tendo em conta o histórico de produção do FSO2 e com a construção do FSO2 Expansão, prevê-se que nesta segunda unidade sejam produzidos maioritariamente dois fármacos, o Fármaco A e o Fármaco B.

O Fármaco A é um produto com um longo historial de produção na empresa, atingindo os 45% da produção total do FSO2 no ano de 2017, o que equivale a 112 lotes vendidos nesse mesmo ano. Por outro lado, o Fármaco B é um fármaco mais recente e foi introduzido nos Laboratórios Atral no ano de 2016, tendo sido vendidos apenas 2 lotes deste produto no ano de 2017. Porém, com a celebração de novos contratos por parte da empresa, prevê-se um aumento significativo nas vendas de ambos os produtos.

No cálculo das capacidades de produção do FSO2 e do FSO2 Expansão apenas foi considerado o Fármaco A. A exclusão do Fármaco B deveu-se à impossibilidade de contabilização dos tempos relativos ao seu processo de fabrico, visto ser um produto relativamente recente e com pouca produção até ao momento presente.

O processo de produção do Fármaco A envolve inúmeras etapas, que podem ser observadas na Figura 4.1.

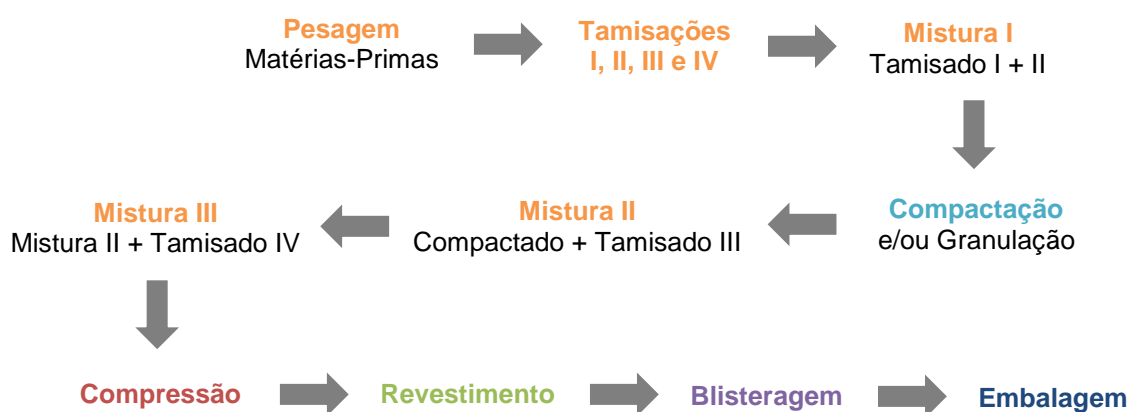


Figura 4.1 – Etapas da Produção do Fármaco A.

Uma vez que, existem várias tamisações e misturas para facilitar o cálculo da capacidade de produção as etapas mencionadas, juntamente com a etapa de pesagem, foram agrupadas numa só etapa: a **Preparação**. Deste modo, para efeitos de cálculo as etapas foram divididas em seis grupos principais:

Preparação
Compactação

Compressão
Revestimento

Blisteragem
Embalagem

A Figura 4.1 é uma representação esquemática simplificada do fluxograma de fabrico do Fármaco A, que se encontra no Anexo A1.

4.1.1 Tempos do processo de produção do Fármaco A

Os tempos do processo de produção constituem o ponto de partida para o cálculo da capacidade. Assim sendo, foram divididos em duas categorias: **tempos de operação dos equipamentos** e **tempos de limpeza dos equipamentos**. Os **tempos de operação** incluem o tempo útil, isto é, o tempo em que os equipamentos estão efetivamente a produzir, e o tempo de ajuste de parâmetros, que é particularmente importante após a limpeza dos equipamentos. Por outro lado, os **tempos de limpeza** englobam os seguintes tempos: higienização dos equipamentos com mudança de produto e sem mudança de produto. Quando é efetuada uma higienização com mudança de produto acrescem os tempos de montagem e desmontagem dos equipamentos e mudanças de formato.

❖ Tempos de Operação

Neste capítulo e nos seguintes pretende-se sempre comparar três tipos de lote (A, B e C). Atualmente, no FSO2 são produzidos lotes do tipo A e pretende-se produzir lotes do tipo C no FSO2 Expansão. O lote B foi produzido no FSO2 recentemente, de modo a aferir os ganhos que este proporcionaria comparativamente ao lote A.

Tabela 4.1 – Resultados da contabilização dos Tempos Médios de Operação, na produção do Fármaco A

Tempos Médios ^[A] de Operação			
Etapas	FSO2		FSO2 Expansão ^[B]
	100 000 unidades Lote A	400 000 unidades Lote B	400 000 unidades Lote C
Preparação	7h	28h	8h
Compactação	3h 30min	14h	3h
Compressão	3h 30min	14h	6h
Revestimento	9h	36h	12h 30min
Blisteragem	7h 30min	30h	9h 30min
Embalagem	7h 30min	30h	9h 30min

^[A] A Tabela 4.1 apresenta apenas os tempos médios, em contrapartida os tempos mínimos e máximos podem ser encontrados no Anexo B1.

^[B] Tempos estimados com base no desempenho expectável dos novos equipamentos do FSO2 Expansão.

Os **tempos médios de operação** variam de três formas, de acordo com o tamanho de lote, a etapa de produção e a unidade de produção. A variação causada pelo tamanho de lote é quase sempre proporcional, quando tal ocorre dentro da mesma unidade, pelo que na passagem do lote A para o lote B o tempo de operação quadriplica. Em contrapartida, os tempos de operação do lote C são muito semelhantes aos tempos do lote A, isto deve-se ao facto de os equipamentos do FSO2 Expansão apresentarem melhores desempenhos face aos equipamentos do FSO2.

As varias etapas apresentam tempos de operação distintos devido às diferenças de desempenho nos equipamentos. A etapa do revestimento apresenta o maior tempo de operação nos três casos. Tal deve-se ao facto de o revestimento de um lote ser realizado por frações. Isto é, o lote é dividido em n frações e cada uma dessas frações é revestida individualmente, o número total de frações depende do tamanho da bacia do equipamento. Assim, quanto maior a bacia menor o número de frações e consequentemente menor será o tempo de operação. Na Tabela 4.2 estão apresentados os desempenhos dos principais equipamentos de cada etapa.

Tabela 4.2 – Desempenhos de Equipamentos do FSO2 e do FSO2 Expansão

Desempenhos de Equipamentos				
Etapas	Equipamentos	FSO2	FSO2 Expansão	Melhorias FSO2 : FSO2 Expansão
Preparação	BIN Misturador ^[C]	500 L	2 000 L	1 : 4,00
Compactação	Máquina de Compactação	35 kg/h	150 kg/h	1 : 4,29
Compressão	Máquina de Compressão	35 000 comprimidos/h	80 000 comprimidos/h	1 : 2,29
Revestimento	Máquina de Revestimento ^[C]	116 L	400 L	1 : 3,45
Blisteragem	Máquina de Blisteragem	40 blisters/min	110 blisters/min	1 : 2,75
Embalagem	Máquina de Embalagem	20 embalagens/min	55 embalagens/min	1 : 2,75

^[C] No caso do BIN Misturador e da Máquina de Revestimento importa o tamanho da bacia e não o *output* do equipamento.

Observando a Tabela 4.2 verifica-se que os equipamentos do FSO2 Expansão apresentam desempenhos de duas até quatro vezes superiores comparativamente aos do FSO2. Consequentemente, os tempos de operação (Tabela 4.1) dos equipamentos do FSO2 Expansão são inferiores aos tempos de operação dos equipamentos do FSO2.

A Tabela 4.3 é uma adaptação da Tabela 4.2 com os *outputs* ajustados para todos os equipamentos em comprimidos/h. Esta abordagem facilita a comparação dos desempenhos de equipamentos entre as várias etapas, à exceção das etapas de preparação e de revestimento cujos desempenhos não são avaliados em função do *output*.

Tabela 4.3 – *Output* dos Equipamentos, em comprimidos/h

Output dos Equipamentos				
Etapas	Equipamentos	FSO2	FSO2 Expansão	Melhorias FSO2 : FSO2 Expansão
Compactação	Máquina de Compactação	23 000	99 000	1 : 4,30
Compressão	Máquina de Compressão	35 000	80 000	1 : 2,29
Blisteragem	Máquina de Blisteragem	19 200	52 800	1 : 2,75
Embalagem	Máquina de Embalagem	19 200	52 800	1 : 2,75

Efetivamente, os equipamentos com maior *output* em comprimidos/h são a máquina de compactação e de compressão, pelo que o tempo de operação associado a estas etapas também é o mais curto em ambas as unidades de produção (Tabela 4.1). As máquinas de blisteragem e embalagem possuem o mesmo *output* pelo facto de se encontrarem em linha.

❖ Tempos de Limpeza

Os **tempos médios de limpeza** dos equipamentos, integrantes de cada uma das etapas, encontram-se na Tabela 4.4. É de notar que além dos equipamentos supramencionados, que são os principais, existem equipamentos auxiliares que necessitam de igual modo de limpeza, após o processo de produção. O Anexo A1 dispõe da listagem de todos os equipamentos utilizados durante a produção em cada uma das etapas, bem como os respetivos códigos.

Tabela 4.4 – Resultados da contabilização dos Tempos Médios de Limpeza dos Equipamentos, na produção do Fármaco A

Tempos Médios ^[D] de Limpeza dos Equipamentos					
Etapas	Higienização sem Mudança de Produto	Higienização com Mudança de Produto	Montagem	Desmontagem	Mudança de Formato
Preparação ^[E]	30min	1h 15min	-	-	-
Compactação	30min	3h	3h	2h	-
Compressão	1h	3h	2h	1h 30min	-
Revestimento	2h	3h	-	-	-
Blisteragem	15min	1h 20min	-	-	6h 30min
Embalagem	10min	10min	-	-	4h

^[D] A Tabela 4.4 apresenta apenas os tempos médios, em contrapartida os tempos mínimos e máximos podem ser encontrados no Anexo B1.

^[E] Na etapa da Preparação foi considerado que os equipamentos seriam limpos por dois operários, enquanto que em todas as outras etapas foi considerado apenas um operário por etapa.

Foi considerado que os tempos de limpeza dos equipamentos são iguais em ambas as unidades, dada a semelhança de design dos equipamentos. Na Tabela 4.4 podem ser observados dois tipos de higienização: sem mudança de produto e com mudança de produto. A higienização sem mudança de produto, geralmente, apresenta uma duração inferior quando comparada à higienização com mudança de produto, dado que a produção é realizada em campanha não existe a necessidade de remover na totalidade as partículas do produto anterior. No caso de se dar a mudança de produto é imprescindível uma higienização minuciosa e consequentemente mais demorada, para evitar contaminações cruzadas. A etapa de embalagem é a única exceção, onde ambas as higienizações apresentam a mesma duração. Tal deve-se ao facto de na etapa de embalagem o produto não contactar diretamente com os equipamentos, uma vez que se encontra selado no interior dos blisters, eliminando o risco de contaminação cruzada nesta fase.

Alguns dos equipamentos para serem higienizados na integra necessitam de ser desmontados e seguidamente montados, pelo que estes tempos são acrescidos à higienização com mudança de produto. No caso dos equipamentos com mudança de formato este tempo também acresce ao tempo de higienização com mudança de produto, pois diferentes fármacos possuem tamanhos de blisters e embalagens diferentes.

4.1.2 Capacidades de Produção do FSO2 e do FSO2 Expansão do Fármaco A

Para o cálculo da capacidade de produção, além da contabilização dos tempos de operação e de limpeza dos equipamentos, foi necessário definir outros parâmetros e escolher os cenários de produção de interesse, que se encontram apresentados nas Tabelas 4.5 e 4.6, respetivamente. Uma vez reunidos todos os dados necessários obtiveram-se os resultados da produção anual, apresentados na Tabela 4.7, de acordo com o método descrito no Capítulo 3.

Tabela 4.5 – Outros tempos envolvidos no cálculo da capacidade de produção

		Tempo Mínimo	Tempo Médio	Tempo Máximo
Tempo de Higienização da Sala (por Lote)	Higienização sem MP	15min	30min	45min
	Higienização com MP	30min	45min	1h
Tempo de pausa dos Operários (por Dia)		30min	50min	1h 15min
Tempo dedicado a Formações / Manutenções de Equipamentos (por Dia)		45min	1h	1h 15min

Tabela 4.6 – Cenários de produção considerados

Tamanhos de lote	FSO2: 100 000 unidades e 400 000 unidades FSO2 Expansão: 400 000 unidades		
Número de turnos	1 Turno: 8 horas	2 Turnos: 16 horas	3 Turnos: 24 horas
Número de dias de trabalho por ano	220 dias: Sem sábados, domingos e feriados; Com encerramento para férias e outros imprevistos.		
	264 dias: Sem domingos e feriados; Com encerramento para férias.		

Tabela 4.7 – Resultados da capacidade de produção anual média do FSO2 e do FSO2 Expansão, em milhões de embalagens

Produção Anual Média em milhões de embalagens ^[F]							
Etapas	Lote / Unidade de Produção	Sem sábados			Com sábados		
		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno	2 Turnos	3 Turnos
Preparação	100 000 unidades FSO2 (Lote A)	1 034 045	2 068 089	3 102 134	1 240 854	2 481 707	3 722 561
	400 000 unidades FSO2 (Lote B)	1 161 530	2 323 059	3 484 589	1 393 836	2 787 671	4 181 507
	400 000 unidades FSO2 Expansão (Lote C)	3 514 680	7 029 361	10 544 041	4 217 617	8 435 233	12 652 850
Compactação	100 000 unidades FSO2 (Lote A)	1 401 515	2 803 030	4 204 545	1 681 818	3 363 636	5 045 455
	400 000 unidades FSO2 (Lote B)	2 049 345	4 098 691	6 148 036	2 459 215	4 918 429	7 377 644
	400 000 unidades FSO2 Expansão (Lote C)	6 111 111	12 222 222	18 333 333	7 333 333	14 666 667	22 000 000
Compressão	100 000 unidades FSO2 (Lote A)	1 378 726	2 757 453	4 136 179	1 654 472	3 308 943	4 963 415
	400 000 unidades FSO2 (Lote B)	2 037 037	4 074 074	6 111 111	2 444 444	4 888 889	7 333 333
	400 000 unidades FSO2 Expansão (Lote C)	3 921 002	7 842 004	11 763 006	4 705 202	9 410 405	14 115 607
Revestimento	100 000 unidades FSO2 (Lote A)	721 631	1 443 262	2 164 894	865 957	1 731 915	2 597 872
	400 000 unidades FSO2 (Lote B)	875 269	1 750 538	2 625 806	1 050 323	2 100 645	3 150 968
	400 000 unidades FSO2 Expansão (Lote C)	2 153 439	4 306 878	6 460 317	2 584 127	5 168 254	7 752 381
Blisteragem	100 000 unidades FSO2 (Lote A)	863 752	1 727 504	2 591 256	1 036 503	2 073 005	3 109 508
	400 000 unidades FSO2 (Lote B)	1 049 510	2 099 020	3 148 530	1 259 412	2 518 824	3 778 236
	400 000 unidades FSO2 Expansão (Lote C)	2 870 240	5 740 480	8 610 719	3 444 288	6 888 575	10 332 863
Embalagem	100 000 unidades FSO2 (Lote A)	940 388	1 880 776	2 821 165	1 128 466	2 256 932	3 385 397
	400 000 unidades FSO2 (Lote B)	1 076 150	2 152 300	3 228 451	1 291 380	2 582 760	3 874 141
	400 000 unidades FSO2 Expansão (Lote C)	3 078 669	6 157 337	9 236 006	3 694 402	7 388 805	11 083 207

^[F] A Tabela 4.7 apresenta a produção anual média em milhões de embalagens no FSO2 e no FSO2 Expansão, com base nos tempos médios de operação e limpeza dos equipamentos. No Anexo B2 podem ser encontradas as produções anuais mínimas e máximas.

As capacidades de produção representadas na Tabela 4.7 variam com: o número de dias de trabalho, o número de turnos e o tamanho de lote.

- ⇒ O acréscimo do sábado aos cinco dias úteis de trabalho incrementa a produção em 17%.
- ⇒ Na passagem de um turno para dois ou três turnos verifica-se que a produção duplica ou triplica, respetivamente.
- ⇒ A produção nas duas unidades varia com: as etapas e os tamanhos de lote. Na Tabela 4.8 estão apresentados os incrementos na produção em relação ao lote A (100 unidades FSO2).

Tabela 4.8 – Incrementos na Produção com a variação do tamanho de lote

Incrementos na Produção (%)		
Etapas	400 000 unidades FSO2 Lote B	400 000 unidades FSO2 Expansão Lote C
Preparação	12	240
Compactação	46	336
Compressão	48	184
Revestimento	21	198
Blisteragem	22	232
Embalagem	14	227

A produção de lotes do tipo B em vez de A no FSO2 permite aumentar a produção devido à supressão de várias higienizações, visto que com lotes do tipo A após a produção de cada lote é necessário limpar os equipamentos. Assim, produzir lotes do tipo B incrementa a produção, pois em vez de se efetuarem quatro limpezas após cada 100 000 unidades produzidas, efetua-se uma única limpeza após a produção de 400 000 unidades. Quanto maior o tempo de limpeza dos equipamentos, como é o caso das máquinas de compactação e compressão, maiores serão os ganhos de tempo para a produção em detrimento dos tempos de limpeza.

Por sua vez, a produção de lotes do tipo C em vez de A, no FSO2 Expansão e no FSO2, respetivamente, beneficia a produção de duas formas: com a supressão das higienizações, à semelhança do que acontece entre os lotes A e B; e ainda, com equipamentos de desempenho melhorado, tal como já foi explicado.

Analisando todos os incrementos conclui-se que os que apresentam maior impacto na produção são: a variação do número de turnos e a produção de lotes do tipo C.

❖ **Bottleneck do processo**

O *bottleneck* do processo de produção do Fármaco A é a **etapa do revestimento**, independentemente do tamanho de lote ou da unidade em que o Fármaco A seja produzido. Na Tabela 4.1 observa-se que o revestimento é a etapa com maior tempo de operação e consequentemente é a etapa com a menor produção anual de embalagens (Tabela 4.7). A exploração do *bottleneck* pode ser conseguida através da redução dos tempos de limpeza dos equipamentos.

De modo a evitar a acumulação de *stocks* todo o processo de produção tem de ser subordinado em função do *bottleneck*. Pelo que, a existência de três turnos de produção justifica-se apenas para as etapas de revestimento, blisteragem e embalagem. Enquanto que, as etapas de preparação, compactação e compressão deverão manter-se cingidas apenas a dois turnos diários. A resolução definitiva do *bottleneck* é possível com a aquisição de uma máquina de revestimento complementar para o FSO2 e para o FSO2 Expansão.

4.2 Análise Económica dos Custos e Lucros na produção do Fármaco A no FSO2 e FSO2 Expansão

4.2.1 Estrutura de Custos

Uma vez conhecida a capacidade de produção de cada uma das unidades, pretende-se aferir qual o cenário de produção mais vantajoso a nível económico. Para tal, procedeu-se a uma análise de custos.

O objetivo desta análise consistiu em determinar o custo de fabrico unitário de uma embalagem, nas condições de produção de cada cenário possível. Para este efeito os elementos de partida foram os seguintes: a produção anual de embalagens em cada um dos cenários e os custos anuais inerentes à produção dessas embalagens.

As parcelas de custos de maior relevância, envolvidas no processo produtivo do Fármaco A, foram discriminadas e separadas em **custos variáveis** e **custos fixos**. Estas parcelas foram estimadas de acordo com o descrito no Capítulo 3. Os resultados obtidos podem ser consultados nas Tabelas 4.9 e 4.10 sem sábados incluídos e com sábados incluídos, respetivamente.

Tabela 4.9 – Resultados do Custo de Fabrico por Embalagem sem sábados incluídos

	1 Turno			2 Turnos			3 Turnos		
	FSO2		FSO2 Expansão	FSO2		FSO2 Expansão	FSO2		FSO2 Expansão
	100 000 Lote A	400 000 Lote B	400 000 Lote C	100 000 Lote A	400 000 Lote B	400 000 Lote C	100 000 Lote A	400 000 Lote B	400 000 Lote C
Matéria-Prima	697 147 €	840 772 €	1 970 315 €	1 357 117 €	1 626 852 €	3 609 572 €	1 979 911 €	2 358 239 €	4 917 769 €
Material de Embalagem	126 508 €	152 855 €	364 057 €	248 469 €	299 022 €	687 631 €	365 885 €	438 500 €	970 721 €
Mão-de-obra Direta	135 189 €	135 189 €	135 189 €	275 545 €	275 545 €	275 545 €	340 859 €	340 859 €	340 859 €
Mão-de-obra de Controlo e Aprovação	54 186 €	54 186 €	54 186 €	92 395 €	92 395 €	92 395 €	108 372 €	108 372 €	108 372 €
Utilidades e Serviços	119 320 €	106 720 €	156 512 €	178 808 €	153 440 €	213 024 €	218 128 €	180 160 €	249 536 €
Análises Laboratoriais	92 000 €	28 000 €	68 800 €	184 800 €	56 000 €	137 600 €	276 800 €	84 000 €	206 400 €
Limpeza de Equipamentos	7 983 €	2 619 €	6 812 €	15 966 €	5 238 €	13 624 €	23 949 €	7 857 €	20 436 €
Manutenção de Equipamentos	51 350 €	51 350 €	51 350 €	73 550 €	73 550 €	73 550 €	82 300 €	82 300 €	82 300 €
Logística e Distribuição	144 326 €	175 054 €	409 153 €	281 436 €	341 355 €	775 238 €	411 330 €	498 903 €	1 098 254 €
Custos Variáveis	1 428 009 €	1 546 745 €	3 216 375 €	2 708 087 €	2 923 397 €	5 878 178 €	3 807 535 €	4 099 191 €	7 994 647 €
Mão-de-obra de Supervisão	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €
Depreciação dos Equipamentos	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €
Custos Fixos	317 691 €	317 691 €	317 691 €	317 691 €	317 691 €	317 691 €	317 691 €	317 691 €	317 691 €
Custo Total Anual	1 745 700 €	1 864 436 €	3 534 066 €	3 025 777 €	3 241 087 €	6 195 869 €	4 125 226 €	4 416 882 €	8 312 338 €
Número médio de Embalagens Produzidas Anualmente	721 631	875 269	2 153 439	1 443 262	1 750 538	4 306 878	2 164 894	2 625 806	6 460 317
Custo Unitário	2,419 €	2,130 €	1,641 €	2,096 €	1,851 €	1,439 €	1,906 €	1,682 €	1,287 €

Tabela 4.10 – Resultados do Custo de Fabrico por Embalagem com sábados incluídos

	1 Turno			2 Turnos			3 Turnos		
	FSO2		FSO2 Expansão	FSO2		FSO2 Expansão	FSO2		FSO2 Expansão
	100 000 Lote A	400 000 Lote B	400 000 Lote C	100 000 Lote A	400 000 Lote B	400 000 Lote C	100 000 Lote A	400 000 Lote B	400 000 Lote C
Matéria-Prima	832 115 €	1 002 363 €	2 324 652 €	1 610 696 €	1 925 970 €	4 172 578 €	2 335 742 €	2 770 820 €	5 543 779 €
Material de Embalagem	151 264 €	182 623 €	432 010 €	295 981 €	355 616 €	805 725 €	434 152 €	518 978 €	1 121 144 €
Mão-de-obra Direta	163 157 €	163 157 €	163 157 €	303 512 €	303 512 €	303 512 €	368 827 €	368 827 €	368 827 €
Mão-de-obra de Controlo e Aprovação	65 436 €	65 436 €	65 436 €	111 586 €	111 586 €	111 586 €	130 872 €	130 872 €	130 872 €
Utilidades e Serviços	138 352 €	123 064 €	174 776 €	201 536 €	171 128 €	234 744 €	244 888 €	199 192 €	274 520 €
Análises Laboratoriais	111 200 €	33 600 €	82 400 €	221 600 €	67 200 €	165 600 €	332 800 €	100 800 €	248 000 €
Limpeza de Equipamentos	9 870 €	3 238 €	8 422 €	19 740 €	6 476 €	16 844 €	29 610 €	9 714 €	25 266 €
Manutenção de Equipamentos	58 600 €	58 600 €	58 600 €	80 800 €	80 800 €	80 800 €	89 550 €	89 550 €	89 550 €
Logística e Distribuição	173 191 €	204 813 €	490 984 €	337 723 €	399 123 €	904 444 €	493 596 €	582 929 €	1 279 143 €
Custos Variáveis	1 703 185 €	1 836 895 €	3 800 437 €	3 183 175 €	3 421 410 €	6 795 833 €	4 460 037 €	4 771 682 €	9 081 101 €
Mão-de-obra de Supervisão	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €
Depreciação dos Equipamentos	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €
Custos Fixos	317 691 €	317 691 €	317 691 €	317 691 €	317 691 €	317 691 €	317 691 €	317 691 €	317 691 €
Custo Total Anual	2 020 876 €	2 154 585 €	4 118 128 €	3 500 865 €	3 739 101 €	7 113 524 €	4 777 727 €	5 089 373 €	9 398 791 €
Número médio de Embalagens Produzidas Anualmente	865 957	1 050 323	2 584 127	1 731 915	2 100 645	5 168 254	2 597 872	3 150 968	7 752 381
Custo Unitário	2,334 €	2,051 €	1,594 €	2,021 €	1,780 €	1,376 €	1,839 €	1,615 €	1,212 €

Através da observação das Tabelas 4.9 e 4.10 é possível verificar que a categoria dos custos variáveis é a que tem maior impacto no custo total anual. Deste modo, o **custo total anual** é composto pelos custos variáveis e custos fixos, nas seguintes proporções:

$$82\% \leq \text{Custos Variáveis} \leq 97\%$$

$$18\% \leq \text{Custos Fixos} \leq 3\%$$

Quanto às parcelas de custo, abrangidas pelas categorias de custos variáveis e fixos, a parcela maioritária do custo total anual é a parcela da **matéria-prima**:

$$41\% \leq \text{Matéria-Prima} \leq 59\%$$

Esta parcela inclui todos os ativos e excipientes do processo de produção do Fármaco A. No entanto, averiguou-se que para a indústria farmacêutica o valor médio do custo da matéria-prima corresponde a 42% [37] dos custos totais, mas os excipientes não estão incluídos neste valor. Deste modo, para facilitar a comparação dos valores teórico e experimental, a parcela da matéria-prima foi decomposta, verificando-se a seguinte relação:

$$36\% \leq \text{Ativos} \leq 52\%$$

$$5\% \leq \text{Excipientes} \leq 7\%$$

Comparando o valor da bibliografia, de 42%, com o intervalo de valores obtido na análise de custo, de 36% a 52%, conclui-se que estes valores refletem o panorama real. Além disso, verifica-se que efetivamente a parcela da matéria-prima, referente aos compostos ativos, tem um peso considerável no custo de fabrico das embalagens, podendo atingir os 50% conforme o cenário de produção adotado.

❖ Análise dos Custos Unitários

A Figura 4.2 sumariza os custos unitários por embalagem em função do número de embalagens produzidas anualmente, para os cenários apresentados nas Tabelas 4.9 e 4.10.

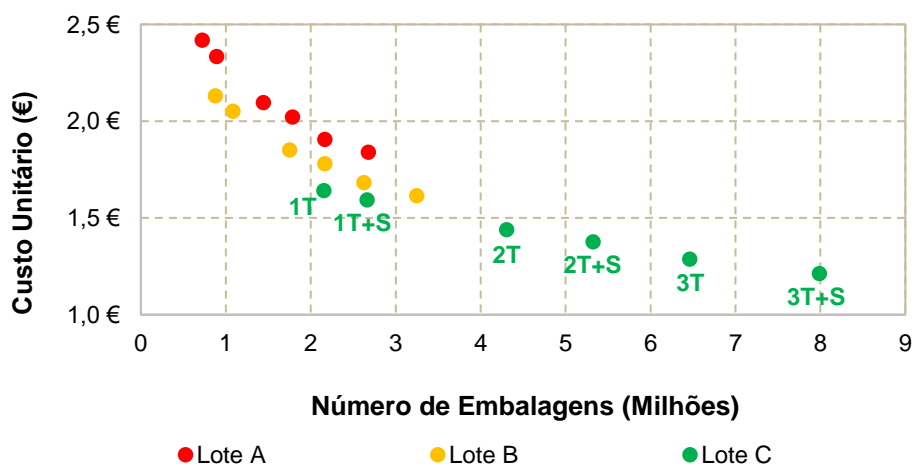


Figura 4.2 – Variação dos custos unitários com o número de embalagens fabricadas.

Nota:

1º Ponto → 1T = 1 Turno

4º Ponto → 2T + S = 2 Turnos + Sábados

2º Ponto → 1T + S = 1 Turno + Sábados

5º Ponto → 3T = 3 Turnos

3º Ponto → 2T = 2 Turnos

6º Ponto → 3T + S = 3 Turnos + Sábados

Na Figura 4.2 são visíveis 18 pontos, que foram divididos em três categorias de acordo com o tamanho de lote a que pertencem e a unidade em que as embalagens são fabricadas. Cada um destes pontos corresponde a um dos cenários representados nas Tabelas 4.9 e 4.10. Além disso, para identificar com maior rapidez a qual dos cenários cada ponto pertence os pontos correspondentes ao lote C foram numerados. A mesma numeração, e pela mesma ordem, aplica-se aos lotes A e B.

Deste modo, a partir da análise da Figura 4.2 verifica-se que com o aumento da produção o custo unitário por embalagem diminui gradualmente, tornando-se evidente o efeito da economia de escala. A equação 4.1 traduz o efeito de escala e conta com o fator de escala n , que é um expoente de extrema importância na identificação deste conceito.

$$\frac{C_1}{C_2} = \left(\frac{Q_1}{Q_2}\right)^n \quad (4.1)$$

Assim, a partir da equação 4.1 procedeu-se ao cálculo dos valores experimentais do expoente n . Os valores experimentais obtidos, juntamente com o valor teórico de n , foram compilados na Tabela 4.11.

Tabela 4.11 – Valores teóricos e experimentais do Expoente n

	Expoente n
Valor teórico para a Indústria Farmacêutica [38,39]	0.4 – 0.5 ^[G]
Valor experimental (Lote A / Lote B)	0.33 – 0.36
Valor experimental (Lote A / Lote C)	0.62 – 0.66

^[G] Esta gama de valores de n ($0.4 \leq n \leq 0.5$) é descrita em ambas as referências como sendo aplicável a: “Escala pequena, onde os processos são altamente instrumentados”. Ou seja, é aplicável a processos industriais onde exista medição e controlo rigorosos das variáveis de processo (temperatura, pressão, humidade, entre outras), como é o caso da indústria farmacêutica.

O procedimento de cálculo dos valores experimentais de n pode ser encontrado no Anexo D1 (Tabelas D1.1 e D1.2). Calculou-se duas gamas de valores de n , que permitissem averiguar o efeito da economia de escala na produção de lotes B e C em vez de lotes A. Da análise dos valores experimentais de n , da Tabela 4.11, retira-se as seguintes conclusões:

1. Efetivamente existe economia de escala, pois $n_{experimental} < 1$. Na prática, isto significa que o custo unitário das embalagens dos lotes B e C é inferior ao custo unitário das embalagens pertencentes ao lote A. Esta afirmação é facilmente corroborada pelos

resultados das Tabelas 4.9 e 4.10, onde se verifica que o custo unitário por embalagem vai decrescendo na passagem do lote A para o lote B, e do lote B para o lote C.

2. Tendo em conta que várias parcelas de custo foram estimadas, a divergência entre o expoente teórico e os expoentes experimentais é justificável, uma vez que as considerações efetuadas possuem margens de erro associadas. No entanto, o facto de $n_{experimental} > n_{teórico}$ é uma indicação de que os custos de produção obtidos para as embalagens do lote C são superiores ao que seria expectável para a indústria farmacêutica.

Foi elaborada a Figura 4.3 para exemplificar o que aconteceria aos custos unitários dos lotes B e C, no caso de o fator de escala ser $n = 0.5$.

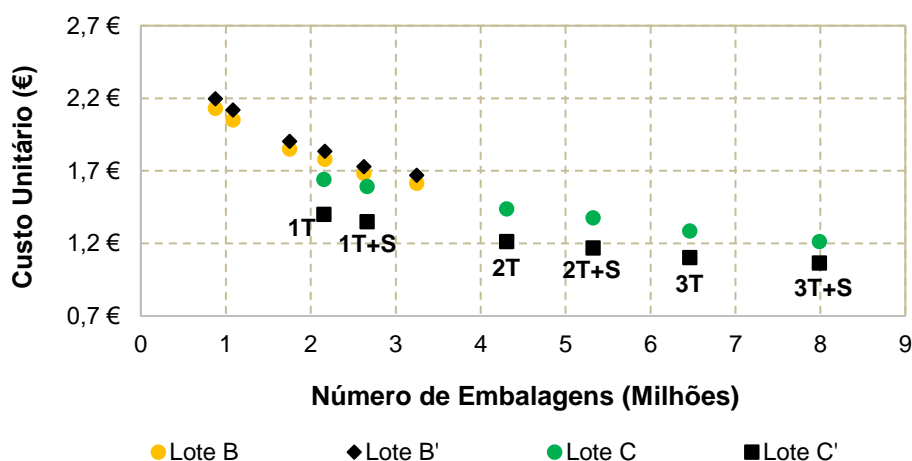


Figura 4.3 – Variação dos custos unitários das embalagens com o fator de escala n .

Os custos unitários das embalagens dos Lotes B' e C' foram obtidos da seguinte forma: assumiu-se $n = 0.5$ para todos os cenários; manteve-se os valores de Q_1 , Q_2 e C_1 das Tabelas D1.1 e D1.2 do Anexo D1; e a nova incógnita em vez de n passou a ser o C_2 . Os resultados destes cálculos encontram-se apresentados na Tabelas D1.3 do Anexo D1.

Analisando a Figura 4.3 verifica-se o seguinte:

- ⇒ As embalagens do Lote B' teriam um custo unitário superior às do Lote B entre 5 a 7 cêntimos, o que anualmente se traduziria num gasto extra de 58 136 € a 172 429 €;
- ⇒ As embalagens do Lote C' teriam um custo unitário inferior às do Lote C entre 15 a 24 cêntimos, o que anualmente se traduziria numa poupança de 518 434 € a 1 186 164 €.

Após uma nova análise das parcelas de custo verificou-se, junto do Diretor Financeiro dos Laboratórios Atral, que na verdade os custos de logística e distribuição na maior parte das vezes são suportados pelo cliente e não pelo fornecedor. Deste modo, eliminando ou minorando

esta parcela é possível obter custos unitários por embalagem significativamente mais baixos e um fator de escala próximo de 0.5, para o lote C.

❖ Análise dos Lucros Unitários

Na análise dos lucros unitários é necessário ter em conta dois conceitos: o Preço de Venda ao Público (PVP) e o Preço de Venda ao Armazenista (PVA). No caso do Fármaco A o PVP corresponde a 6,34€ e o PVA a 4,71€. No Capítulo 3 foi explicado o método utilizado na dedução do PVA a partir do PVP e vice-versa.

Foram calculados os lucros unitários de cada cenário com base no valor de PVA. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 4.12.

Tabela 4.12 – Resultados dos Custos e Lucros Unitários por embalagem

		Cenários	Custo Unitário CU	Lucro Unitário Bruto LUB = PVA - CU
100 000 FSO2 Lote A	1	1 Turno	2,419 €	2,291 €
	2	1 Turno + Sábados	2,334 €	2,376 €
	3	2 Turnos	2,096 €	2,614 €
	4	2 Turnos + Sábados	2,021 €	2,689 €
	5	3 Turnos	1,906 €	2,804 €
	6	3 Turnos + Sábados	1,839 €	2,871 €
400 000 FSO2 Lote B	7	1 Turno	2,130 €	2,580 €
	8	1 Turno + Sábados	2,051 €	2,659 €
	9	2 Turnos	1,851 €	2,859 €
	10	2 Turnos + Sábados	1,780 €	2,930 €
	11	3 Turnos	1,682 €	3,028 €
	12	3 Turnos + Sábados	1,615 €	3,095 €
400 000 FSO2 Expansão Lote C	13	1 Turno	1,641 €	3,069 €
	14	1 Turno + Sábados	1,594 €	3,116 €
	15	2 Turnos	1,439 €	3,271 €
	16	2 Turnos + Sábados	1,376 €	3,334 €
	17	3 Turnos	1,287 €	3,423 €
	18	3 Turnos + Sábados	1,212 €	3,498 €

Para a análise dos lucros procedeu-se ao cálculo da margem bruta de cada um dos cenários da Tabela 4.12, utilizando a equação 4.2.

$$Margem Bruta = \frac{Lucro Unitário (PVA - CU)}{Receitas (PVA)} \quad (4.2)$$

A Figura 4.4 contempla os valores das margens brutas obtidos para os diferentes cenários da Tabela 4.12, e ainda, o valor teórico da margem bruta para o setor farmacêutico.

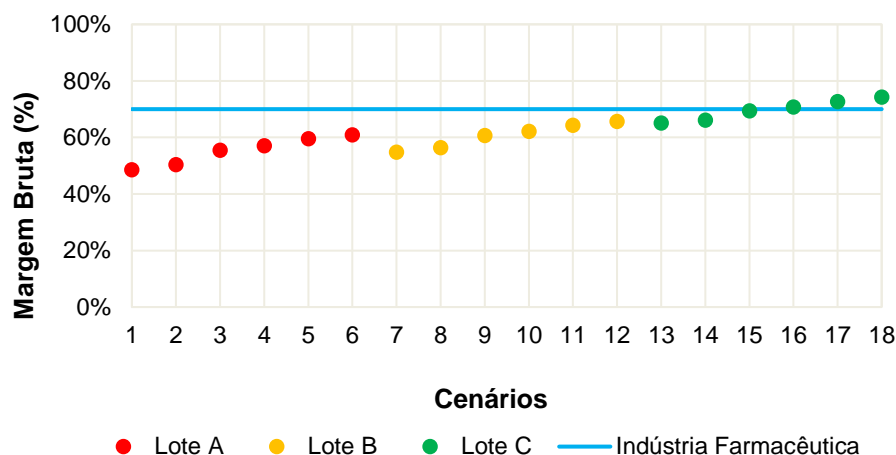


Figura 4.4 – Valores das margens brutas experimentais e teórico.

Foram analisadas várias fontes com margens brutas para a indústria farmacêutica, e apurou-se que o setor farmacêutico é um dos setores que possui as margens brutas mais elevadas. Em média, as margens brutas para este setor tendem a ser superiores aos 70% [40, 42]. A partir da Figura 4.4 retira-se os seguintes intervalos de margem bruta para cada um dos lotes:

$$49\% \leq \text{Lote A} \leq 61\%$$

$$55\% \leq \text{Lote B} \leq 66\%$$

$$65\% \leq \text{Lote C} \leq 74\%$$

As percentagens crescentes das margens brutas são o reflexo do efeito de escala. Tal como seria de esperar a produção de lotes C no FSO2 Expansão é a alternativa mais rentável e a que permite obter os maiores lucros. Além disso, a margem bruta obtida com a produção dos lotes C enquadra-se no perfil traçado para a indústria farmacêutica.

4.3 Análise de Risco ao FSO2 Expansão quanto à contaminação do produto

A análise de risco é uma componente básica de qualquer projeto e permite precaver os possíveis modos de falha. Os modos de falha acarretam riscos de variada criticidade pelo que, é necessário identificá-los e minimizar os seus impactos. Com a redução ou eliminação dos riscos mais críticos é possível assegurar que os objetivos do projeto serão alcançados com sucesso.

No contexto desta dissertação o risco é definido em função da sua **probabilidade** de ocorrência e do **impacto** que causa. Na Tabelas 4.13, encontram-se apresentadas as escalas da probabilidade e do impacto.

Tabela 4.13 – Escalas de Probabilidade e Impacto da contaminação do produto

Escala		Probabilidade (P)	Impacto (I)
Muito Elevada/o	5	$85\% \leq X < 100\%$	Ocorre contaminação. O processo de produção é suspenso e o produto é rejeitado na totalidade.
Elevada/o	4	$60\% \leq X < 85\%$	Ocorre contaminação. O processo de produção é suspenso e cerca de 50% de produto é rejeitado.
Moderada/o	3	$20\% \leq X < 60\%$	O processo de produção é suspenso para averiguar se houve contaminação.
Baixa/o	2	$5\% \leq X < 20\%$	O processo de produção não é suspenso, porém devem ser efetuados testes laboratoriais para excluir possibilidade de contaminação.
Muito Baixa/o	1	$0\% < X < 5\%$	Não existe contaminação e o processo de produção não é suspenso.

A severidade de um risco aumenta em função do impacto que este provoca e da sua probabilidade de ocorrência. Na Figura 4.5 é apresentada a matriz que permite identificar a severidade de um risco.

Figura 4.5 – Matriz representativa da severidade dos riscos em função da Probabilidade e do Impacto

Probabilidade (P)	5	19	15	10	6	1
	4	20	17	12	7	2
	3	23	18	13	8	3
	2	24	21	14	9	4
	1	25	22	16	11	5
		1	2	3	4	5
		Impacto (I)				

Escala de Severidade:

Insignificante	Pouco significante	Significante	Crítico	Muito crítico	Extremamente crítico
25	24 - 21	20 - 16	15 - 11	10 - 6	5 - 1

A matriz da Figura 4.5 (Adaptada de [43]) é bastante fidedigna na análise dos modos de falha. Isto porque, não se limita apenas ao produto entre a probabilidade e o impacto, em vez disso foi ajustada de modo a que a combinação entre diferentes impactos e probabilidades seja proporcional em termos de impacto causado. Ou seja, se esta escala fosse meramente o produto entre a probabilidade e o impacto verificar-se-ia o seguinte panorama:

Modo de Falha 1 (MF1): Probabilidade = 5; Impacto = 1; Severidade do Risco = $P \times I = 5$

Modo de Falha 2 (MF2): Probabilidade = 1; Impacto = 5; Severidade do Risco = $P \times I = 5$

Ora, esta situação suscita dúvidas, pois o que torna um modo de falha mais ou menos severo é o impacto que provoca e não a sua probabilidade de ocorrência. A probabilidade que MF1 ocorra é superior a 85% e o seu impacto é muito baixo, não podendo jamais ser equiparado ao MF2 cuja probabilidade de ocorrência é inferior a 5%, porém quando ocorre o seu impacto é muito elevado. Deste modo, a matriz da Figura 4.5 constitui uma ferramenta ponderada na análise da severidade do risco. Onde, o MF1 apresenta severidade significativa e o MF2 é extremamente crítico.

Diversos modos de falha do FSO2 Expansão foram avaliados quanto à sua probabilidade de ocorrência e impacto causados, de acordo com a Tabela 4.13. Por sua vez, a Figura 4.5 serviu para a determinação da severidade do risco, da seguinte forma: por exemplo, um risco de $P = 4$ e $I = 2$ corresponde ao número 17 na matriz, o que se traduz numa severidade **significante**. Desta forma, obtiveram-se os resultados da Tabela 4.14, com a avaliação dos riscos. Em contrapartida, na Tabela 4.15 encontram-se as medidas de mitigação desses mesmos riscos.

Tabela 4.14 – Avaliação do risco de contaminação do produto

Risco de contaminação associado às Instalações	P	I	Severidade do Risco
Manuseamento de Ativos e Excipientes	4	5	2 Extremamente crítico
Utilidades (Água purificada e Água quente)	2	5	4 Extremamente crítico
Utilidades (Ar comprimido, Vapor, Azoto e Água gelada)	1	5	5 Extremamente crítico
Aberturas para o exterior	1	5	5 Extremamente crítico
Limpeza ineficiente das salas	2	4	9 Muito crítico
Acesso do exterior às zonas de produção	1	4	11 Crítico
Layout	3	3	13 Crítico
Armazenamento de Ativos e Excipientes	3	3	13 Crítico
Diferenciais de pressão nas salas de produção	3	3	13 Crítico
Circulação de operários e materiais	2	3	14 Crítico
Circulação de visitas	2	3	14 Crítico
Unidades de Tratamento de Ar (UTA's)	2	3	14 Crítico
Dispersão dos pós das salas de produção	2	3	14 Crítico
Circulação de pessoas não autorizadas	1	3	16 Significante
Formação dos operadores	2	2	21 Pouco significativa
Risco de contaminação associado aos Processos de Produção e Equipamentos	P	I	Severidade do Risco
Limpeza ineficiente dos equipamentos	2	5	4 Extremamente crítico
Layout das instalações	2	3	14 Crítico
Portas das salas de produção abertas	2	3	14 Crítico
Circulação dos operários	3	2	18 Significante
Risco de contaminação associado aos Operários	P	I	Severidade do Risco
Maus hábitos de higiene	2	5	4 Extremamente crítico
Contacto com matérias-primas e produto	2	5	4 Extremamente crítico
Incumprimento das Boas Práticas de Fabrico	1	3	16 Significante
Fardamento	1	3	16 Significante
Acesso a áreas comuns fora das instalações	1	2	22 Pouco significativa

Tabela 4.15 – Modos de falha e medidas implementadas para mitigar os riscos

Risco de contaminação associado às Instalações e Medidas implementadas	
Manuseamento de Ativos e Excipientes	Câmaras de fluxo laminar com ar filtrado, pressão positiva no corredor central com monitorização, entrada na zona de produção com troca de fardamento e “ <i>air shower</i> ”
Utilidades (Água purificada e Água quente)	Sistemas de produção próprios com controlo
Utilidades (Ar comprimido, Vapor, Azoto e Água gelada)	Válvula anti-retorno, que impede a contaminação
Aberturas para o exterior	Antecâmaras que fazem a ligação entre as diferentes áreas
Limpeza ineficiente das salas	Superfícies lisas, contínuas, impermeáveis, resistentes à abrasão e de fácil limpeza; existência de instruções de limpeza e respetiva formação
Acesso do exterior às zonas de produção	Não existem acessos diretos
Layout	Fluxo unidirecional dos materiais e do produto
Armazenamento de Ativos e Excipientes	Excipientes contidos numa central de pesagens comum e ativos confinados às respetivas zonas de produção
Diferenciais de pressão nas salas de produção	Monitorização e sistema de alarme que dispara em caso de avaria
Circulação de operários e materiais	Fluxo de pessoas e materiais independentes
Circulação de visitas	Guia interno, fardamento descartável e circuito predefinido
Unidades de Tratamento de Ar (UTA's)	Limpeza eficiente dos filtros das UTA's
Dispersão dos pós das salas de produção	Aspiração do pó e produção com portas fechadas
Circulação de pessoas não autorizadas	Vigilância por parte das entidades de segurança; acesso à zona de produção permitido somente a pessoas autorizadas e com cartão magnético
Formação dos operadores	Esclarecimento sobre as Boas Práticas de Fabrico
Risco de contaminação associado aos Processos de Produção e Equipamentos e Medidas implementadas	
Limpeza ineficiente dos equipamentos	Formações e Monitorizações periódicas do estado de limpeza dos equipamentos
Layout das instalações	Fluxo unidirecional dos materiais e do produto, evitando retornos
Portas das salas de produção abertas	Abertura proibida durante a produção e existência de encravamentos quando justificável
Circulação dos operários	Restringir a circulação ao local de operação
Risco de contaminação associado aos Operários e Medidas implementadas	
Maus hábitos de higiene	Lavar frequentemente as mãos, tomar banho e trocar o fardamento todos os dias
Contacto com matérias-primas e produto	Utilização de luvas descartáveis
Incumprimento das Boas Práticas de Fabrico	Formações anuais com avaliação
Fardamento	Imagens ilustrativas do modo de proceder aquando do fardamento
Acesso a áreas comuns fora das instalações	Proibido e as refeições são tomadas no interior das instalações

Nota: A Tabela 4.15 foi adaptada de [36].

Os modos de falha que se revelaram muito críticos e extremamente críticos são aqueles que envolvem: o manuseamento da matéria-prima ou do produto; as utilidades utilizadas no processo de produção e na limpeza dos equipamentos; e a qualidade de limpeza dos equipamentos e das salas. Estes riscos podem ser mitigados através da promoção de melhores hábitos de higiene por parte dos operários; do cumprimento das regras de fardamento e modo de proceder nas zonas de produção; da realização de higienizações eficientes tanto a nível dos equipamentos como das salas; do controlo, monitorização e acionamento de alarmes no caso de qualquer tipo de irregularidade.

Os restantes modos de falha, apesar de muitos serem críticos, possuem impacto moderado, baixo ou muito baixo. A mitigação desta categoria de modos de falha é realizada depois de garantir que os de maior criticidade foram mitigados à partida.

Atualmente, as medidas de mitigação dos riscos já se encontram implementadas em todos os setores dos Laboratórios Atral, tal como previsto pelas Boas Práticas de Fabrico, no sentido de garantir a qualidade dos produtos fabricados. Quanto à nova unidade, assim que a construção da mesma estiver concluída as medidas descritas na Tabela 4.15 terão lugar nas novas instalações. Após a implementação das medidas de mitigação de risco prevê-se que o impacto dos modos de falha seja baixo ou muito baixo. Assim, o risco de contaminação do produto fica controlado e com uma probabilidade de ocorrência mínima.

❖ **Análise do risco de irregularidades nas embalagens**

Compreende-se que cada embalagem produzida, de formas sólidas orais, deve conter no seu interior um determinado número de blisters e um folheto informativo. A presença do folheto informativo é obrigatória por lei [44], visto que este documento contém informações de extrema importância às quais o utente deve ter acesso.

Tomando o exemplo do Fármaco A, cuja embalagem é composta por um folheto informativo e dois blisters, com oito comprimidos cada, estabeleceu-se critérios de avaliação dos modos de falha, que se encontram apresentados na Tabela 4.16.

Tabela 4.16 – Escalas de Detetabilidade e Impacto na avaliação dos elementos de uma embalagem

Escala	Detetabilidade	Impacto
3	Baixa	Grave
2	Moderada	Moderado
1	Elevada	Leve

O critério da detetabilidade foi avaliado com base numa atividade experimental realizada nos Laboratórios Atral. Os resultados desta atividade encontram-se no Anexo E nas Tabelas E1.1 a E1.7. A atividade consistiu na pesagem dos vários elementos que uma embalagem deve incluir. Na Figura 4.6 foram compilados os pesos médios desses elementos, para cada tipo de medicamento.

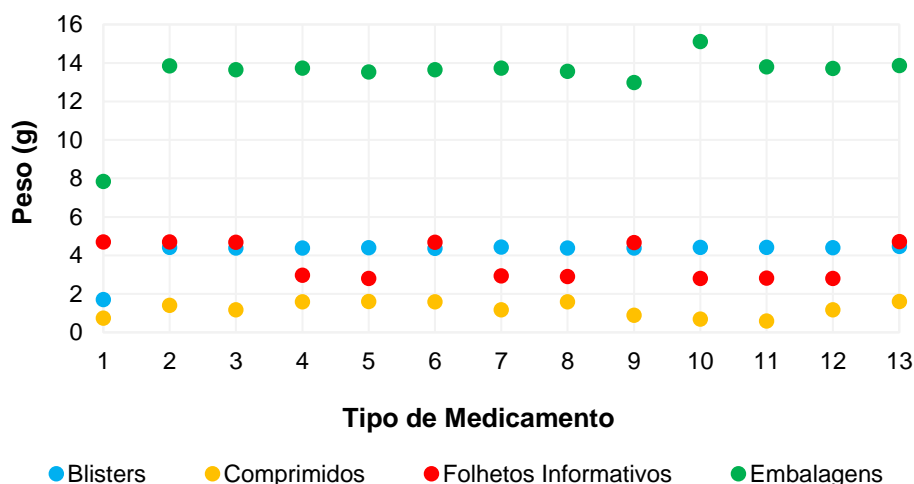


Figura 4.6 – Distribuição dos pesos médios dos vários elementos constituintes a embalagem de um medicamento.

A Figura 4.6 contempla os pesos médios dos 4 elementos distintos de treze medicamentos. O conhecimento dos pesos destes elementos é fulcral no acerto das balanças em linha. Estas balanças devem ser capazes de rejeitar embalagens com pesos fora dos limites estipulados, isto é, embalagens que tenham falta de alguns destes elementos ou até mesmo elementos à mais. Na Tabela 4.17 encontram-se os modos de falha relativos às irregularidades que possam surgir nas embalagens, bem como a severidade do risco que constituem.

Tabela 4.17 – Avaliação do risco de inconformidades na embalagem

Risco de inconformidades na embalagem	Detetabilidade	Impacto	Severidade do Risco $SR = D \times I$
Ausência de Folheto Informativo	1	3	3
Presença de dois Folhetos Informativos	1	2	2
Ausência de um ou dois Blisters	1	3	3
Presença de três Blisters	1	2	2
Ausência três ou mais Comprimidos por Blister	1	3	3
Ausência de um ou dois Comprimidos por Blister	3	3	9

Da análise da Tabela 4.17 conclui-se que os riscos de maior severidade são: a **ausência de comprimidos ou de blisters**, pois impede que o utente realize o tratamento completo; e a **ausência de folhetos informativos**, pois o utente não dispõe do documento informativo que lhe indique a dosagem correta da toma do medicamento. Quando se trata da ausência de comprimidos em menor quantidade, como a falta de um ou dois comprimidos, o nível de detetabilidade nestes casos é baixo, pois os comprimidos são os elementos de menor peso no interior da embalagem, tal como é possível verificar através da Figura 4.6. Isto resulta num risco muito severo, uma vez que a detetabilidade é baixa e o impacto é elevado.

A presença de elementos extra possui menor severidade, pois não afeta diretamente o utente, mas resulta em perdas de lucro por parte da empresa, caso a situação ocorra de forma recorrente.

As medidas tomadas para a mitigação dos riscos descritos na Tabela 4.17 resumem-se justamente à realização da atividade experimental de pesagem, como forma de otimização do processo. Assim, é possível garantir que as embalagens que passam pela balança em linha em caso de inconformidade são rejeitadas. Apesar de atualmente esta atividade ser desenvolvida no FSO2, e nos restantes setores dos Laboratórios Atral, assim que a nova unidade (FSO2 Expansão) estiver operacional o mesmo processo será adotado para esta unidade.

4.4 Protocolo da Qualificação das Instalações do FSO2 Expansão

As Tabelas 4.18, 4.19 e 4.20 correspondem, respetivamente, à Qualificação de Instalação, à Qualificação de Operação e à Qualificação de *Desempenho*. Estas tabelas englobam todos os parâmetros que devem ser analisados nas instalações para garantir o correto funcionamento das mesmas.

Tabela 4.18 – Resultados da Qualificação de Instalação do “Protocolo de Qualificação das Instalações do FSO2 Expansão”

		Dimensões das Salas				
1	Revisão da Documentação e Desenhos	A < 10 m ² 11 Salas	10 m ² ≤ A < 25 m ² 26 Salas	25 m ² ≤ A < 50 m ² 9 Salas	50 m ² ≤ A < 100 m ² 7 Salas	A ≥ 100 m ² 4 Salas
		Esquema e localização dos Quadros elétricos; <i>Layout</i> dos equipamentos.				
2	Tipo de Materiais que constituem as Salas	Tipo de Material			Teto	Paredes
		Painel duplo de chapa metálica tipo sandwich com interior em poliuretano			47 Salas	46 Salas
		Alvenaria pintada com tinta adequada			3 Salas	4 Salas
		Painel corta-fogo com resistência 1h (EI60)			1 Sala	1 Sala
		Câmara Frigorífica			1 Sala	1 Sala
		Tipo de Material			Chão	
		Pavimento revestido com vinílico			48 Salas	
		Câmara Frigorífica com epóxido			1 Sala	
		Tipo de Material			Outras Superfícies: Janelas	
		Vidro duplo com vácuo no interior			21 Salas	
3	Verificação da Construção e Acabamentos	Cantos e Interseções (paredes, parede-chão e parede-teto); Bordos, prateleiras, armários e equipamento; Tomadas de eletricidade; Junções entre superfícies, canos e condutas; Tubagens.				
4	Existência de Encravamentos e Indicadores de Pressão e Temperatura	Encravamentos: 5 de 2 portas; 1 de 3 portas e 1 de 7 portas. Indicadores Pressão e Temperatura.				
5	Identificação das Utilidades	Ar comprimido; Azoto; Água Purificada, Quente, Fria e Potável; Vapor.				
6	Instalação/Integridade dos Filtros de Ar	Eficiência dos Filtros de Insuflação G4, F8 e H14.				
7	Questões de Segurança da Instalação	Localização de: sensores óticos e térmicos; carretéis e extintores; portas de emergência. Verificação de: funcionamento da central de deteção de incêndios; sinalização de emergência; plantas de emergência.				
8	Questões Ambientais da Instalação	Localização de: contentores de reciclagem e caixotes de lixo.				

Tabela 4.19 – Resultados da Qualificação de Operação do “Protocolo de Qualificação das Instalações do FSO2 Expansão”

1	Procedimentos da Instalação	Manutenção Preventiva; Utilização das Instalações; Limpeza e Desinfecção das Instalações.		
2	Funcionamento dos Encravamentos	Encravamentos: 5 de 2 portas; 1 de 3 portas e 1 de 7 portas.		
3	Qualidade do Ar (Partículas Totais)	Testes: Contagem de Partículas; Taxa de Renovações de Ar; Contagem de Partículas (Fluxo Laminar); Velocidade Terminal do Filtro.		
4	Verificação dos Diferenciais de Pressão	Diferenças de pressão entre salas adjacentes, com um total de 58 Diferenciais de Pressão.		
5	Garantia da Manutenção dos Diferenciais de Pressão Estabelecidos (Existência de alarme)	Realização do teste em 5 Salas.		
6	Qualidade das Utilidades	Azoto; Ar comprimido; Água Purificada.		
7	Verificação da Temperatura e Humidade Relativa	Temperatura das Salas		
		2 ≤ T (°C) ≤ 8 1 Sala	T (°C) ≤ 20 19 Salas	T (°C) ≤ 25 26 Salas
		Humidade Relativa das Salas		
		%HR ≤ 20 24 Salas	%HR ≤ 60 19 Salas	
8	Verificação da Conformidade da Qualificação dos Equipamentos	Listagem dos Equipamentos		
		Balanças (5); Balanças de chão (3); Balanças em linha (2); Coluna de mistura (2); Coluna elevatória móvel (2); Calibrador; Durómetro; Friabilómetro; Equipamento de Desagregação; Torquímetro; Agitador; Despoeirador (2); Detetor de Metais (2); Tamisador vibratório; Compactadora; Máquina de Compressão (2); Máquina de Revestimento (2); Máquina de Polimento de Punções; Máquina de Enchimento de Saquetas; Máquina de Enchimento de Cápsulas; Máquina de Enchimento de Suspensões; Máquina de Embalagem de Suspensões; Blisteradora (2); Encartonadora (2); Serializadora; Agrupadora (2); Rotuladora.		
9	Calibrações	Plano de Calibração e Certificados de Calibração.		
10	Condições de Conforto	Luminosidade (> 400 lux); Nível de ruído (< 80 dB); Acessibilidade; Higiene.		

Tabela 4.20 – Resultados da Qualificação de Desempenho do “Protocolo de Qualificação das Instalações do FSO2 Expansão”

1	Procedimentos da Instalação	Fardamento e Higiene; Modos de Proceder.		
2	Avaliação da Carga Microbiana da Instalação	Avaliação realizada após desinfecção inicial, nas salas de classe D (40 Salas).		
		Placas de Sedimentação (diâmetro 90 mm) Critério: 100 UFC/4h	Amostrador de ar Critério: 200 UFC/m ³	Placas de Contacto (diâmetro 55 mm) Critério: 50 UFC/placa

O Protocolo de Qualificação de Instalações do FSO2 Expansão é um documento que alberga três tipos de qualificação:

❖ **Qualificação de Instalação (Tabela 4.18)**

Na Qualificação de Instalação pretende-se verificar se as instalações e todos os elementos físicos das mesmas foram construídos de acordo com os Requisitos de Utilizador, as *GMP's* e as Especificações do Fabricante.

❖ **Qualificação de Operação (Tabela 4.19)**

A Qualificação de Operação é a etapa onde são realizados diversos testes aos elementos mais relevantes da instalação por forma a garantir a sua qualidade e bom funcionamento.

❖ **Qualificação de Desempenho (Tabela 4.20)**

Por último, com a Qualificação de Desempenho pretende-se verificar a eficiência na utilização das instalações por parte de todos os operários. É expectável que, se os processos de limpeza, desinfecção, fardamento e higiene, e qualidade do ar introduzido forem efetuados corretamente, não se verifiquem contaminações microbianas nas instalações.

4.5 Plano e Registo de Monitorização Microbiológica de Salas do FSO2 Expansão

O Plano e o Registo de Monitorização Microbiológica são documentos elaborados com o objetivo de avaliar o risco de contaminação do produto. Para tal efeito, é calculado o número de pontos de amostragem em cada sala e são definidos os locais a serem amostrados. A Tabela 4.21 resume o número de pontos de amostragem das salas do FSO2 Expansão.

Tabela 4.21 – Resultados do Cálculo do Número de pontos de Amostragem

Índice de Criticidade	Número de Salas ^[H]	Número de Pontos de Amostragem
0	19	0
0,5	10	15
1	17	34

^[H] O número de pontos de amostragem foi calculado individualmente para cada uma das salas (Anexo F).

De acordo com as três escalas de criticidade verifica-se o seguinte:

- ⇒ No FSO2 Expansão existem 19 salas com índice de criticidade 0 nas quais não é necessário realizar amostragens, uma vez que são áreas onde não existe contacto direto com o produto (corredores, gabinetes e zonas sociais). Deste modo, o risco de contaminação do produto é praticamente nulo.
- ⇒ Por outro lado, 10 salas do FSO2 Expansão apresentam índice de criticidade 0,5. Estas salas são classificadas como áreas de apoio, de entre as quais se destacam os armazéns, a zona de blisteragem, a sala de lavagem de material, a sala de IPC, a sala de material limpo, entre outras. Dado que, estas áreas apresentam risco de contaminação do produto necessitam de ser amostradas, contando com um total de 15 pontos de amostragem.
- ⇒ As salas com índice de criticidade equivalente a 1 são as salas de produção, onde existe contacto direto com o produto e o risco de contaminação é o mais elevado. Foram contabilizadas 17 salas com índice de criticidade 1 e o número de amostragens a realizar é 34.

Os locais de amostragem são: as grelhas de extração do ar, os equipamentos e as bancadas de apoio. Os pontos de amostragem selecionados, para cada uma das salas, encontram-se representados na Figura 4.7.

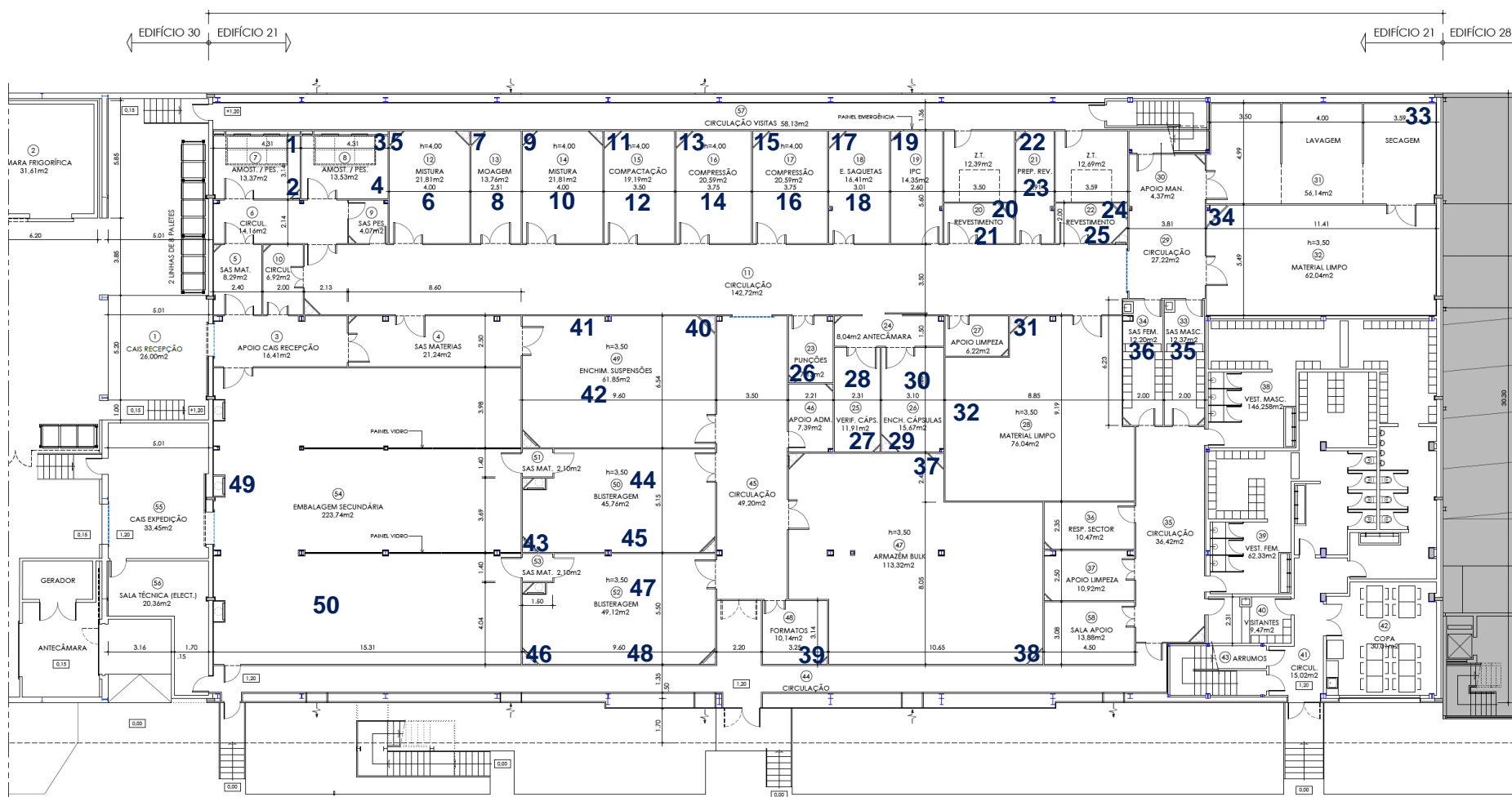


Figura 4.7 – Planta do FSO2 Expansão com a Identificação dos locais de Amostragem Microbiológica.

5 Conclusões e Propostas para Trabalhos Futuros

O estudo da capacidade de produção de uma unidade industrial farmacêutica pode ser um processo moroso e desafiante. Isto porque, uma indústria farmacêutica dedica-se à produção de inúmeros fármacos, e a produção de cada fármaco envolve várias etapas, cujos tempos de produção não podem ser contabilizados com rigor. Existem inúmeros fatores que afetam os tempos de produção, de entre os quais os mais recorrentes são: a experiência dos operários; e as manutenções não programadas dos equipamentos.

Com o objetivo de calcular a capacidade de produção do Fármaco A, para três lotes distintos (Lote A, Lote B e Lote C), foram contabilizados os tempos de operação e de limpeza dos equipamentos de cada etapa de produção. Verificou-se que a máquina de revestimento é a que apresenta maior tempo de operação na produção dos três tipos de lote ($t = 9$ h). Quanto ao tempo de limpeza, para higienizações sem mudança de produto é novamente a máquina de revestimento que apresenta o maior tempo de limpeza ($t = 2$ h). Porém, quando se trata da higienização com mudança de produto, os equipamentos que envolvem montagem, desmontagem e mudança de formato são os que apresentam os maiores tempos de limpeza ($6\text{h } 30\text{min} < t < 8\text{h}$).

Após o cálculo da capacidade de produção verificou-se que efetivamente o *bottleneck* do processo é a etapa do revestimento, para todos os cenários projetados e em ambas as unidades (FSO2 e FSO2 Expansão). A aquisição de uma nova máquina de revestimento é uma alternativa para solucionar o *bottleneck*, ou então todo o processo deverá ser subordinado em função da máquina de revestimento.

A avaliação económica realizada teve por objetivo determinar os custos unitários por embalagem para cada cenário. Determinou-se que os custos unitários por embalagem mais baixos poderiam ser atingidos no FSO2 Expansão (1,612 € - 1,175 €), com a produção de lotes do tipo C. Uma vez que o lote C contempla as embalagens de menor custo unitário, também é o que tem o maior valor de Margem Bruta (66% a 75%). Aferiu-se ainda que estes valores de margem bruta estão alinhados com o perfil da indústria farmacêutica que, normalmente, possui margens brutas elevadas (>70%).

Desta forma, foi possível concluir que a produção de lotes no FSO2 Expansão quando equiparada ao FSO2 permite obter: ganhos significativos na capacidade de produção; custos unitários por embalagem baixos; e, consequentemente, maiores margens brutas de lucro gerado.

A análise de risco associado às instalações do FSO2 Expansão permitiu averiguar que, os riscos de maior impacto estão relacionados com: o manuseamento da matéria-prima/produto; as utilidades utilizadas no processo de produção e na limpeza dos equipamentos. Porém, estes riscos são facilmente mitigados com a adoção das medidas corretas, passando a ter um impacto baixo ou muito baixo.

Para Trabalhos Futuros propõe-se a realização das seguintes tarefas:

- ⇒ Preenchimento do Protocolo da Qualificação das Instalações do FSO2 Expansão;
- ⇒ Preenchimento do Plano de Monitorização Microbiológica das Salas dos FSO2 Expansão;
- ⇒ Alteração dos registos de lote, no sentido de incluir os tempos de cada etapa do processo produtivo, para que em trabalhos futuros seja possível estimar com maior precisão os tempos de processo.

6 Referências Bibliográficas

- [1] – J. Leite, (2018 Março). “Laboratórios ATRAL”. [Online]. Disponível em <http://restosdecolecao.blogspot.com/2015/07/laboratorios-atral.html>
- [2] – Atral, (2018 Março). “Áreas de Negócio”. [Online]. Disponível em <http://www.atral.pt/areas-de-negocio>
- [3] – R. J. Grilo, “Requisitos de Utilizador do Projeto de Construção da Nova Unidade de Penicilinas”. Documento Interno. Laboratórios Atral, 2017
- [4] – L. Brown, “*Project Management for the Pharmaceutical Industry*”, Revised Edition. New York: Gower Publishing, 2011
- [5] – G. Lawson, “*Project Management for the Process Industries*”, Warwickshire: Institution of Chemical Engineers, 1999
- [6] – C. Neumann e R. K. Scalice, “*Projeto de Fábrica e Layout*”, 1ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015
- [7] – N. Slack, S. Chambers e S. Johnston, “*Operations Management*”, 5th Edition. New Jersey: Prentice Hall Financial Times, 2007
- [8] – Yong-Cai Wang, Qian-Chuan Zhao e Da-Zhong Zheng, (2018 Julho). “Bottlenecks in production networks: an overview”. *Journal of Systems Science and Systems Engineering* [Online]. Pág. 1-18. Disponível em <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.461.2113&rep=rep1&type=pdf>
- [9] – Mateusz Kikolski, (2018 Julho). “Identification of production bottlenecks with the use of plant simulation software”. *Economics and Management* [Online]. Volume 8, Pág. 103-112. Disponível em <http://jem.pb.edu.pl/data/magazine/article/530/en/kikolski.pdf>
- [10] – K. Heisinger, “*Essentials of Managerial Accounting*”, Edição Internacional. Mason, OH: South-Western Cengage Learning, 2010
- [11] – V. L. Massari, “*Gerenciamento Ágil de Projetos*”, 2ª Edição. Rio de Janeiro: Brasport, 2018
- [12] – J. Leite, (Julho 2018). “As cinco fases da Teoria das Restrições”. [Online]. Disponível em <http://industrialperformance.blogspot.com/2015/05/as-cinco-fases-da-teoria-das-restricoes.html>
- [13] – C. H. G. Ferreira; D. J. G. Bispo; A. C. Maciel, (2018 Julho). “Análise da aplicação dos cinco passos de implantação da teoria das restrições em uma linha de produção de sabonetes”. *FEPI Centro Universitário de Itajubá* [Online]. Pág. 1-4. Disponível em <http://www.fepi.br/revista/index.php/revista/article/view/280/163>
- [14] – Decreto-Lei nº 136/2014 de 9 de Setembro. Diário da República n.º 173/2014, Série I de 2014-09-09. Ministério do Ambiente, Ordenamento do Território e Energia. Lisboa.
- [15] – Portaria nº 115/2015 de 24 de Abril. Diário da República n.º 80/2015, Série I de 2015-04-24. Ministério do Ambiente, Ordenamento do Território e Energia. Lisboa.

- [16] – Decreto-Lei nº 80/2015 de 14 de Maio. Diário da República n.º 93/2015, Série I de 2015-05-14. Ministério do Ambiente, Ordenamento do Território e Energia. Lisboa.
- [17] – P. M. Gomes, *“Marketing Territorial e desenvolvimento: O futuro das cidades. Avaliação dos planos estratégicos territoriais – Coimbra e Chaves.”*. Dissertação em Geografia Humana. Universidade de Coimbra, 2014
- [18] – O Fórum das Cidades, (Maio 2018). *“Policentrismo”*. [Online]. Disponível em <http://www.forumdascidades.pt/?q=content/policentrismo>
- [19] – Resolução do Conselho de Ministros nº44/2016 de 23 de Agosto. Diário da República n.º 161/2016, Série I de 2016-08-23. Presidência do Conselho de Ministros. Lisboa.
- [20] – Organisation for Economic Co-operation and Development, *“OECD Territorial Reviews Portugal”*. Paris: OECD, 2008
- [21] – Decreto-Lei nº 176-A/88 de 18 de Maio. Diário da República n.º 115/1988, 1º Suplemento, Série I de 1988-05-18. Ministério do Planeamento e da Administração do Território. Lisboa.
- [22] – Inline Engenharia, (Maio 2018). *“Projetos de licenciamento de edifícios”*. [Online]. Disponível em <https://www.inline.pt/item-001>
- [23] – D. H. Stamatis, *“Failure Mode and Effect Analysis: FMEA from Theory to Execution”*, 2ª Edição. Milwaukee: ASQ Quality Press, 2003
- [24] – C. S. Carlson, *“Effective FMEAs: Achieving safe, reliable, and economical products and processes using failure mode and effects analysis”*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2012
- [25] – Y. Guangbin, *“Life Cycle Reliability Engineering”*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007
- [26] – R. Possarle, *“Ferramentas da qualidade”*. São Paulo: SENAI-SP Editora, 2014
- [27] – CCPS, *“Guidelines for Safe Automation of Chemical Processes”*, 2ª Edição. Wiley, 2017
- [28] – D. J. am Ende, *“Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: R&D to Manufacturing”*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011
- [29] – J. Botet, *“Good Quality Practice (GQP) in Pharmaceutical Manufacturing: A Handbook”*. Barcelona: Bentham Science Publishers, 2015
- [30] – Process Logic, (2018 Maio). [Online]. Disponível em <http://www.process-logic.com/content/images/Vmodel.pdf>
- [31] – G. Rosenberg, *“A ISO9001 na Indústria Farmacêutica”*. Rio de Janeiro: e-papers, 2000
- [32] – J. Silva, *“Qualificação, Validação”*, 1ª Edição. São Paulo: Clube de Autores, 2011
- [33] – Segurança Social, (2018 Julho). *“Taxas Contributivas”*. [Online]. Disponível em http://www.seg-social.pt/documents/10152/13311/Guia_taxas+Contributivas_set2015.pdf/d96972fb-a15b-4f57-80f8-d06a65b1535f
- [34] – INFARMED, (2018 Julho). *« Margens de Comercialização em Portugal »*. [Online]. Disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/1647560/Informações+para+cálculo+de+PVP+de+Medicamentos+%28margens%2C+factores+e+sites%29_2018/4938e9f9-dcb5-4fcf-a305-59adf3d30b5c

- [35] – Portaria n.º 195-C/2015 de 30 de Junho. Diário da República n.º 125/2015, 1º Suplemento, Série I de 2015-06-30. Ministério da Saúde. Lisboa.
- [36] – R. J. Grilo, “*Análise de risco associada à possibilidade de contaminação cruzada entre a nova unidade de produção de Penicilinas e os restantes sectores de produção*”. Documento Interno. Laboratórios Atral, 2017
- [37] - S. Stagemann, (2018, Agosto). “Improved therapeutic entities derived from known generics as an unexplored source of innovative drug products”. *European Journal of pharmaceutical sciences* [Online]. 44, Pág. 447-454. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/51690038_Improved_therapeutic_entities_derived_from_known_generics_as_an_unexplored_source_of_innovative_drug_products
- [38] – R. Ray, “*Bioethanol production from food crops*”. London: Elsevier, 2018
- [39] – R. Sinnott, “*Chemical Engineering Design*”, 5th Edition. Oxford: Elsevier 2008
- [40] – M. Ding, “*Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry*”. New York: Springer 2014
- [41] – Statista, (2018 Julho). “*Gross margin of global top pharmaceutical companies in 2016*”. [Online]. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/473429/top-global-pharmaceutical-companies-gross-margin-values/#0>
- [42] – J. R. McGuigan, R.C. Moyer, F. H. de B. Harris, “*Managerial Economics: Applications, Strategy, and Tactics*”, 11th Edition. Canada: Thompson South-Western 2008
- [43] – Paulo R. Garvey, “*Analytical Methods for Risk Management: A Systems Engineering Perspective*”, 1st Edition. New York: Taylor & Francis Group, Chapman & Hall/CRC, 2008
- [44] – Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. Ministério da Saúde. Lisboa.

Anexo A

A1 – Fluxograma de fabrico do Fármaco A e Equipamentos envolvidos no processo de produção

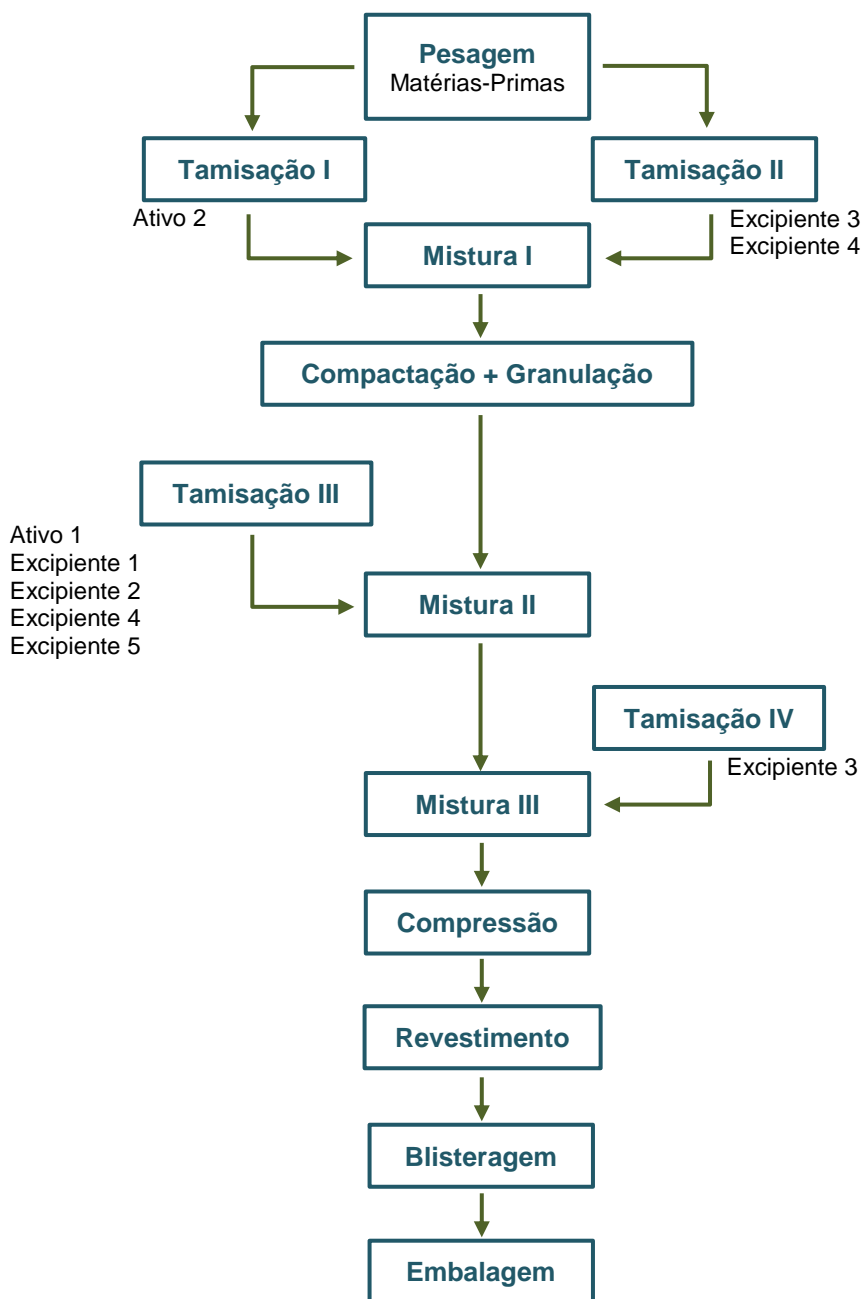


Figura A1.1 – Esquema do Processo de Produção do Fármaco A, com a identificação das Substâncias Ativas e Excipientes.

Descrição do Processo de Produção do Fármaco A:

Numa primeira fase procede-se à pesagem dos ativos e dos excipientes. Os excipientes são pesados numa central de pesagens comum às três unidades, onde podem ser encontrados todos os tipos de excipientes. Por outro lado, os ativos são pesados na própria unidade, neste caso, no FSO2. De seguida, as matérias-primas são tamisadas para contrariar o estado de agregação em que as partículas se encontram. Além disso, é necessário proceder à compactação da Mistura I, para facilitar o escoamento do pó, aquando da etapa de compressão.

Após a compressão dos comprimidos estes têm de ser revestidos nas bacias das máquinas de revestimento. Estas bacias possuem um tambor, pás e pistolas. Desta forma, enquanto as pistolas pulverizam a solução de revestimento os comprimidos giram no interior da bacia. A etapa do revestimento garante que as substâncias ativas, tais como os ácidos, não reajam com o oxigénio presente no ar.

Por fim, os comprimidos são colocados no interior de blisters, e juntamente com os folhetos informativos estes blisters são introduzidos nas respetivas embalagens.

Tabela A1.1 – Listagem dos equipamentos e respetivos códigos, correspondentes às várias etapas de produção do Fármaco A

	Equipamento	Código
Preparação	BIN Misturador	303SR18M
	Tamisador Russel	303SX2
	Sistema de Vácuo Russel (Transporte de Pós)	303SX1
	Coluna de Elevação Servolift (Mistura-Rotação)	303PS13
	Balanças	303SW 25 / 26 / 27 / 28
Compactação	Equipamento	Código
	Máquina de Compactar	303PT9
Compressão	Equipamento	Código
	Máquina de Compressão Manesty	303PT7
	Coluna de Elevação (Tambores de alimentação)	303SX2
	Balança	303SW21
	Impressora Mettler Toledo	SNR2114135225
	Paquímetro	303GI5
	Durómetro	303DI4
Revestimento	Equipamento	Código
	Máquina de Revestimento O'HARA	303PD13
	Pistolas de aplicação de revestimento	303PPD 15 / 16 / 17
	Balança	303SW 50 / 26
	Agitador	303SA6M
Blisteragem	Equipamento	Código
	Máquina de gravar em papel de alumínio	308PGP1
Embalagem	Máquina de blisterar	308PBL7
	Equipamento	Código
	Máquina de embalagem	308PBL1

Anexo B

B1 – Tempos mínimos e máximos, relativos à operação e limpeza dos equipamentos.

Tabela B1.1 – Resultados da contabilização dos Tempos Mínimos de Operação, na produção do Fármaco A

Tempos Mínimos de Operação			
Etapas	FSO2		FSO2 Expansão
	100 000 unidades	400 000 unidades	400 000 unidades
Preparação	5h 30min	22h	6h 30min
Compactação	2h 30min	10h	2h 30min
Compressão	2h 30min	10h	5h
Revestimento	8h	32h	9h
Blisteragem	6h 30min	26h	8h 30min
Embalagem	6h 30min	26h	8h 30min

Tabela B1.2 – Resultados da contabilização dos Tempos Mínimos de Limpeza dos Equipamentos, na produção do Fármaco A

Tempos Mínimos de Limpeza dos Equipamentos					
Etapas	Higienização sem Mudança de Produto	Higienização com Mudança de Produto	Montagem	Desmontagem	Mudança de Formato
Preparação	25min	1h	-	-	-
Compactação	20min	2h	2h	1h 30min	-
Compressão	30min	2h	1h 30min	1h	-
Revestimento	1h 30min	2h	-	-	-
Blisteragem	10min	40min	-	-	5h
Embalagem	5min	5min	-	-	3h

Tabela B1.3 – Resultados da contabilização dos Tempos Máximos de Operação, na produção do Fármaco A

Tempos Máximos de Operação			
Etapas	FSO2		FSO2 Expansão
	100 000 unidades	400 000 unidades	400 000 unidades
Preparação	8h 30min	34h	9h 30min
Compactação	4h 30min	18h	3h 30min
Compressão	4h 30min	18h	7h
Revestimento	10h	40h	14h
Blisteragem	8h 30min	34h	10h 30min
Embalagem	8h 30min	34h	10h 30min

Tabela B1.4 – Resultados da contabilização dos Tempos Máximos de Limpeza dos Equipamentos, na produção do Fármaco A

Tempos Máximos de Limpeza dos Equipamentos					
Etapas	Higienização sem Mudança de Produto	Higienização com Mudança de Produto	Montagem	Desmontagem	Mudança de Formato
Preparação	1h 15min	2h	-	-	-
Compactação	40min	4h	4h 30min	3h	-
Compressão	2h	4h	3h	2h 30min	-
Revestimento	3h 30min	4h 30min	-	-	-
Blisteragem	20min	2h	-	-	8h
Embalagem	15min	15min	-	-	5h

B2 – Capacidades de produção anuais mínimas e máximas, em milhões de embalagens

Tabela B2.1 – Resultados da capacidade de produção anual mínima do FSO2 e do FSO2 Expansão, em milhões de embalagens

Produção Anual Mínima em milhões de embalagens							
Etapas	Lote / Unidade de Produção	Sem sábados			Com sábados		
		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno	2 Turnos	3 Turnos
Preparação	100 000 / FSO2	727 163	1 454 327	2 181 490	872 596	1 745 192	2 617 788
	400 000 / FSO2	842 618	1 685 237	2 527 855	1 011 142	2 022 284	3 033 426
	400 000 / FSO2 Expansão	2 585 470	5 170 940	7 756 410	3 102 564	6 205 128	9 307 692
Compactação	100 000 / FSO2	929 816	1 859 631	2 789 447	1 115 779	2 231 557	3 347 336
	400 000 / FSO2	1 398 305	2 796 610	4 194 915	1 677 966	3 355 932	5 033 898
	400 000 / FSO2 Expansão	4 240 654	8 481 308	12 721 963	5 088 785	10 177 570	15 266 355
Compressão	100 000 / FSO2	859 375	1 718 750	2 578 125	1 031 250	2 062 500	3 093 750
	400 000 / FSO2	1 356 502	2 713 004	4 069 507	1 627 803	3 255 605	4 883 408
	400 000 / FSO2 Expansão	2 676 991	5 353 982	8 030 973	3 212 389	6 424 779	9 637 168
Revestimento	100 000 / FSO2	540 179	1 080 357	1 620 536	648 214	1 296 429	1 944 643
	400 000 / FSO2	687 500	1 375 000	2 062 500	825 000	1 650 000	2 475 000
	400 000 / FSO2 Expansão	1 635 135	3 270 270	4 905 405	1 962 162	3 924 324	5 886 486
Blisteragem	100 000 / FSO2	653 818	1 307 637	1 961 455	784 582	1 569 164	2 353 746
	400 000 / FSO2	816 097	1 632 194	2 448 291	979 317	1 958 633	2 937 950
	400 000 / FSO2 Expansão	2 229 730	4 459 459	6 689 189	2 675 676	5 351 351	8 027 027
Embalagem	100 000 / FSO2	716 825	1 433 649	2 150 474	860 190	1 720 379	2 580 569
	400 000 / FSO2	839 112	1 678 225	2 517 337	1 006 935	2 013 870	3 020 804
	400 000 / FSO2 Expansão	2 410 359	4 820 717	7 231 076	2 892 430	5 784 861	8 677 291

Tabela B2.2 – Resultados da capacidade de produção anual máxima do FSO2 e do FSO2 Expansão, em milhões de embalagens

Produção Anual Máxima em milhões de embalagens

Etapas	Lote / Unidade de Produção	Sem sábados			Com sábados		
		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno	2 Turnos	3 Turnos
Preparação	100 000 / FSO2	1 496 976	2 993 952	4 490 927	1 796 371	3 592 742	5 389 113
	400 000 / FSO2	1 635 463	3 270 925	4 906 388	1 962 555	3 925 110	5 887 665
	400 000 / FSO2 Expansão	4 884 868	9 769 737	14 654 605	5 861 842	11 723 684	17 585 526
Compactação	100 000 / FSO2	2 227 500	4 455 000	6 682 500	2 673 000	5 346 000	8 019 000
	400 000 / FSO2	3 182 143	6 364 286	9 546 429	3 818 571	7 637 143	11 455 714
	400 000 / FSO2 Expansão	8 910 000	17 820 000	26 730 000	10 692 000	21 384 000	32 076 000
Compressão	100 000 / FSO2	2 263 720	4 527 439	6 791 159	2 716 463	5 432 927	8 149 390
	400 000 / FSO2	3 200 431	6 400 862	9 601 293	3 840 517	7 681 034	11 521 552
	400 000 / FSO2 Expansão	5 625 000	11 250 000	16 875 000	6 750 000	13 500 000	20 250 000
Revestimento	100 000 / FSO2	937 500	1 875 000	2 812 500	1 125 000	2 250 000	3 375 000
	400 000 / FSO2	1 095 133	2 190 265	3 285 398	1 314 159	2 628 319	3 942 478
	400 000 / FSO2 Expansão	3 375 000	6 750 000	10 125 000	4 050 000	8 100 000	12 150 000
Blisteragem	100 000 / FSO2	1 150 568	2 301 136	3 451 705	1 380 682	2 761 364	4 142 045
	400 000 / FSO2	1 346 735	2 693 470	4 040 206	1 616 082	3 232 164	4 848 247
	400 000 / FSO2 Expansão	3 687 914	7 375 828	11 063 742	4 425 497	8 850 993	13 276 490
Embalagem	100 000 / FSO2	1 240 256	2 480 512	3 720 768	1 488 307	2 976 615	4 464 922
	400 000 / FSO2	1 375 849	2 751 699	4 127 548	1 651 019	3 302 038	4 953 057
	400 000 / FSO2 Expansão	3 914 763	7 829 525	11 744 288	4 697 715	9 395 431	14 093 146

Anexo C

C1 – Custo das Matérias-Primas e do Material de Embalagem

Tabela C1.1 – Quantidade Anual de Matérias-Primas necessária

Lotes de 100 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Ativo 1 (kg)	4 180	8 359	12 539	5 016	10 031	15 047
	Ativo 2 (kg)	12 031	24 062	36 093	14 437	28 874	43 312
	Excipiente 1 (kg)	577	1 155	1 732	693	1 386	2 078
	Excipiente 2 (kg)	115	231	346	139	277	416
	Excipiente 3 (kg)	139	277	416	166	333	499
	Excipiente 4 (kg)	231	462	693	277	554	831
	Excipiente 5 (kg)	1 039	2 078	3 117	1 247	2 494	3 741
	Solução de revestimento 1 (kg)	46	92	139	55	111	166
	Solução de revestimento 2 (kg)	924	1 847	2 771	1 108	2 217	3 325
	Solução de revestimento 3 (L)	19	38	56	23	45	68
	Solução de revestimento 4 (L)	5 819	11 638	17 458	6 983	13 966	20 949
	Solução de revestimento 5 (L)	4 359	8 717	13 076	5 230	10 461	15 691
	Solução de revestimento 6 (L)	498	995	1 493	597	1 194	1 791
	Solução de revestimento 7 (kg)	85	170	255	102	204	306
Lotes de 400 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Ativo 1 (kg)	5 070	10 139	15 209	6 083	12 167	18 250
	Ativo 2 (kg)	14 592	29 185	43 777	17 511	35 022	52 533
	Excipiente 1 (kg)	700	1 400	2 101	840	1 681	2 521
	Excipiente 2 (kg)	140	280	420	168	336	504
	Excipiente 3 (kg)	168	336	504	202	403	605
	Excipiente 4 (kg)	280	560	840	336	672	1 008
	Excipiente 5 (kg)	1 260	2 521	3 781	1 512	3 025	4 537
	Solução de revestimento 1 (kg)	56	112	168	67	134	202
	Solução de revestimento 2 (kg)	1 120	2 241	3 361	1 344	2 689	4 033
	Solução de revestimento 3 (L)	23	46	68	27	55	82
	Solução de revestimento 4 (L)	7 058	14 116	21 174	8 470	16 940	25 409
	Solução de revestimento 5 (L)	5 287	10 573	15 860	6 344	12 688	19 032
	Solução de revestimento 6 (L)	604	1 207	1 811	724	1 449	2 173
	Solução de revestimento 7 (kg)	103	206	309	124	247	371
Lotes de 400 000 unidades no FSO2 Expansão		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Ativo 1 (kg)	12 473	24 945	37 418	14 967	29 935	44 902
	Ativo 2 (kg)	35 902	71 804	107 706	43 083	86 165	129 248
	Excipiente 1 (kg)	1 723	3 446	5 168	2 067	4 135	6 202
	Excipiente 2 (kg)	345	689	1 034	413	827	1 240
	Excipiente 3 (kg)	413	827	1 240	496	992	1 488
	Excipiente 4 (kg)	689	1 378	2 067	827	1 654	2 481
	Excipiente 5 (kg)	3 101	6 202	9 303	3 721	7 442	11 163
	Solução de revestimento 1 (kg)	138	276	413	165	331	496
	Solução de revestimento 2 (kg)	2 756	5 513	8 269	3 308	6 615	9 923
	Solução de revestimento 3 (L)	56	112	168	67	135	202
	Solução de revestimento 4 (L)	17 365	34 731	52 096	20 838	41 677	62 515
	Solução de revestimento 5 (L)	13 007	26 014	39 020	15 608	31 216	46 824
	Solução de revestimento 6 (L)	1 485	2 970	4 455	1 782	3 564	5 346
	Solução de revestimento 7 (kg)	253	506	760	304	608	912

NOTA: Existem apenas três soluções de revestimento, porém, nas tabelas os vários componentes das soluções foram identificados como “Solução de revestimento 1, ... ,6”.

Tabela C1.2 – Descontos Aplicados sobre o custo das Matérias-Primas, em %

Lotes de 100 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Ativo 1	2,7	5,4	8,1	3,3	6,5	9,8
	Ativo 2	2,7	5,4	8,1	3,3	6,5	9,8
	Excipiente 1	2,0	4,0	6,0	2,4	4,8	7,2
	Excipiente 2	0,8	1,6	2,4	1,0	1,9	2,9
	Excipiente 3	0,6	1,3	1,9	0,8	1,5	2,3
	Excipiente 4	0,7	1,4	2,2	0,9	1,7	2,6
	Excipiente 5	0,9	1,8	2,7	1,1	2,2	3,3
	Solução de revestimento 1	1,1	2,2	3,2	1,3	2,6	3,9
	Solução de revestimento 2	1,8	3,6	5,4	2,2	4,3	6,5
	Solução de revestimento 3	0,4	0,9	1,3	0,5	1,1	1,6
	Solução de revestimento 4	1,8	3,6	5,4	2,2	4,3	6,5
	Solução de revestimento 5	1,4	2,7	4,1	1,6	3,3	4,9
	Solução de revestimento 6	0,5	0,9	1,4	0,5	1,1	1,6
	Solução de revestimento 7	1,3	2,7	4,1	1,6	3,2	4,9
Lotes de 400 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Ativo 1	3,3	6,6	9,9	3,9	7,9	11,8
	Ativo 2	3,3	6,6	9,9	3,9	7,9	11,8
	Excipiente 1	2,4	4,8	7,2	2,9	5,8	8,7
	Excipiente 2	1,0	2,0	3,0	1,2	2,4	3,5
	Excipiente 3	0,8	1,5	2,3	0,9	1,8	2,8
	Excipiente 4	0,9	1,8	2,6	1,1	2,1	3,2
	Excipiente 5	1,1	2,2	3,3	1,3	2,6	3,9
	Solução de revestimento 1	1,3	2,6	3,9	1,6	3,1	4,7
	Solução de revestimento 2	2,2	4,4	6,6	2,6	5,3	7,9
	Solução de revestimento 3	0,5	1,1	1,6	0,6	1,3	2,0
	Solução de revestimento 4	2,2	4,4	6,6	2,6	5,3	7,9
	Solução de revestimento 5	1,6	3,3	4,9	2,0	3,9	5,9
	Solução de revestimento 6	0,5	1,1	1,6	0,7	1,3	2,0
	Solução de revestimento 7	1,6	3,3	4,9	2,0	3,9	5,9
Lotes de 400 000 unidades no FSO2 Expansão		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Ativo 1	8,1	16,2	24,3	9,7	19,4	29,1
	Ativo 2	8,1	16,2	24,3	9,7	19,4	29,1
	Excipiente 1	5,9	11,9	17,8	7,1	14,2	21,4
	Excipiente 2	2,4	4,9	7,3	2,9	5,8	8,7
	Excipiente 3	1,9	3,8	5,7	2,3	4,5	6,8
	Excipiente 4	2,2	4,3	6,5	2,6	5,2	7,8
	Excipiente 5	2,7	5,4	8,1	3,2	6,5	9,7
	Solução de revestimento 1	3,2	6,5	9,7	3,9	7,8	11,7
	Solução de revestimento 2	5,4	10,8	16,2	6,5	12,9	19,4
	Solução de revestimento 3	1,3	2,7	4,0	1,6	3,2	4,9
	Solução de revestimento 4	5,4	10,8	16,2	6,5	12,9	19,4
	Solução de revestimento 5	4,0	8,1	12,1	4,9	9,7	14,6
	Solução de revestimento 6	1,3	2,7	4,0	1,6	3,2	4,9
	Solução de revestimento 7	4,0	8,1	12,1	4,8	9,7	14,6

Tabela C1.3 – Preço das Matérias-Primas, por kg ou L

Ativo 1	84,16 €/kg	Solução de revestimento 1	30,00 €/kg
Ativo 2	23,82 €/kg	Solução de revestimento 2	28,00 €/kg
Excipiente 1	29,80 €/kg	Solução de revestimento 3	19,20 €/L
Excipiente 2	14,80 €/kg	Solução de revestimento 4	2,42 €/L
Excipiente 3	7,06 €/kg	Solução de revestimento 5	1,32 €/L
Excipiente 4	6,00 €/kg	Solução de revestimento 6	1,14 €/L
Excipiente 5	3,10 €/kg	Solução de revestimento 7	57,50 €/kg

NOTA: Os resultados da Tabela C1.4 foram obtidos tendo em conta os descontos aplicados sobre os preços por kg ou L da matéria-prima, em função da quantidade adquirida.

Tabela C1.4 – Custo Anual das Matérias-Primas

Lotes de 100 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Ativo 1	342 229 €	665 390 €	969 482 €	408 387 €	789 315 €	1 142 784 €
	Ativo 2	278 812 €	542 089 €	789 831 €	5 761 €	11 331 €	16 711 €
	Excipiente 1	16 862 €	33 040 €	48 534 €	20 152 €	39 320 €	57 502 €
	Excipiente 2	1 695 €	3 362 €	5 002 €	30 363 €	59 380 €	87 052 €
	Excipiente 3	972 €	1 932 €	2 879 €	332 710 €	643 050 €	931 019 €
	Excipiente 4	1 376 €	2 731 €	4 067 €	431 €	858 €	1 280 €
	Excipiente 5	3 192 €	6 326 €	9 402 €	2 031 €	4 021 €	5 972 €
	Solução de revestimento 1	1 371 €	2 711 €	4 022 €	1 165 €	2 312 €	3 441 €
	Solução de revestimento 2	25 396 €	49 858 €	73 384 €	1 648 €	3 268 €	4 858 €
	Solução de revestimento 3	360 €	716 €	1 069 €	3 824 €	7 564 €	11 220 €
	Solução de revestimento 4	13 828 €	27 147 €	39 957 €	16 533 €	32 332 €	47 399 €
	Solução de revestimento 5	5 675 €	11 195 €	16 559 €	6 792 €	13 359 €	19 702 €
	Solução de revestimento 6	565 €	1 124 €	1 679 €	677 €	1 347 €	2 009 €
	Solução de revestimento 7	4 814 €	9 495 €	14 045 €	1 641 €	3 239 €	4 794 €
	Total	697 147 €	1 357 117 €	1 979 910 €	832 115 €	1 610 696 €	2 335 742 €
Lotes de 400 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Ativo 1	412 629 €	797 205 €	1 153 729 €	491 789 €	943 181 €	1 354 178 €
	Ativo 2	336 166 €	649 479 €	939 936 €	6 963 €	13 645 €	20 047 €
	Excipiente 1	20 364 €	39 721 €	58 072 €	24 316 €	47 182 €	68 600 €
	Excipiente 2	2 052 €	4 064 €	6 034 €	36 654 €	71 328 €	104 021 €
	Excipiente 3	1 177 €	2 337 €	3 477 €	400 657 €	768 404 €	1 103 241 €
	Excipiente 4	1 666 €	3 302 €	4 909 €	523 €	1 038 €	1 547 €
	Excipiente 5	3 864 €	7 643 €	11 336 €	2 458 €	4 857 €	7 197 €
	Solução de revestimento 1	1 659 €	3 273 €	4 843 €	1 411 €	2 795 €	4 153 €
	Solução de revestimento 2	30 682 €	59 990 €	87 922 €	1 995 €	3 948 €	5 859 €
	Solução de revestimento 3	436 €	867 €	1 293 €	4 627 €	9 131 €	13 511 €
	Solução de revestimento 4	16 706 €	32 664 €	47 873 €	19 958 €	38 838 €	56 639 €
	Solução de revestimento 5	6 864 €	13 498 €	19 903 €	8 209 €	16 087 €	23 635 €
	Solução de revestimento 6	684 €	1 361 €	2 030 €	820 €	1 630 €	2 428 €
	Solução de revestimento 7	5 822 €	11 449 €	16 881 €	1 985 €	3 906 €	5 764 €
	Total	840 771 €	1 626 852 €	2 358 239 €	1 002 363 €	1 925 970 €	2 770 820 €
Lotes de 400 000 unidades no FSO2 Expansão		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Ativo 1	964 804 €	1 759 800 €	2 384 988 €	1 137 388 €	2 030 252 €	2 678 594 €
	Ativo 2	786 020 €	1 433 699 €	1 943 039 €	16 627 €	31 556 €	44 788 €
	Excipiente 1	48 294 €	90 496 €	126 608 €	57 221 €	105 672 €	145 352 €
	Excipiente 2	4 976 €	9 704 €	14 184 €	86 623 €	161 259 €	223 910 €
	Excipiente 3	2 864 €	5 618 €	8 261 €	926 623 €	1 654 036 €	2 182 240 €
	Excipiente 4	4 045 €	7 913 €	11 601 €	1 273 €	2 504 €	3 693 €
	Excipiente 5	9 354 €	18 189 €	26 506 €	5 941 €	11 526 €	16 754 €
	Solução de revestimento 1	4 001 €	7 734 €	11 200 €	3 424 €	6 688 €	9 794 €
	Solução de revestimento 2	73 018 €	137 712 €	194 083 €	4 833 €	9 409 €	13 729 €
	Solução de revestimento 3	1 064 €	2 099 €	3 104 €	11 162 €	21 578 €	31 248 €
	Solução de revestimento 4	39 758 €	74 984 €	105 678 €	47 166 €	87 806 €	121 919 €
	Solução de revestimento 5	16 475 €	31 561 €	45 258 €	19 603 €	37 206 €	52 810 €
	Solução de revestimento 6	1 670 €	3 295 €	4 873 €	1 999 €	3 932 €	5 799 €
	Solução de revestimento 7	13 973 €	26 768 €	38 384 €	4 769 €	9 153 €	13 150 €
	Total	1 970 315 €	3 609 572 €	4 917 769 €	2 324 652 €	4 172 578 €	5 543 779 €

Tabela C1.5 – Quantidade Anual de Material de Embalagem necessária, em kg ou unidades

Lotes de 100 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Blisters (kg)	9 468	18 936	28 403	11 361	22 723	34 084
	Embalagens	721 631	1 443 262	2 164 894	865 957	1 731 915	2 597 872
	Folhetos Informativos	721 631	1 443 262	2 164 894	865 957	1 731 915	2 597 872
	Paletes	7 620	15 241	22 861	9 145	18 289	27 434
Lotes de 400 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Blisters (kg)	11 484	22 967	34 451	13 780	27 560	41 341
	Embalagens	875 269	1 750 538	2 625 806	1 050 323	2 100 645	3 150 968
	Folhetos Informativos	875 269	1 750 538	2 625 806	1 050 323	2 100 645	3 150 968
	Paletes	9 243	18 486	27 729	11 091	22 183	33 274
Lotes de 400 000 unidades no FSO2 Expansão		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Blisters (kg)	28 253	56 506	84 759	33 904	67 807	101 711
	Embalagens	2 153 439	4 306 878	6 460 317	2 584 127	5 168 254	7 752 381
	Folhetos Informativos	2 153 439	4 306 878	6 460 317	2 584 127	5 168 254	7 752 381
	Paletes	22 740	45 481	68 221	27 288	54 577	81 865

Tabela C1.6 – Descontos Aplicados sobre o custo do Material de Embalagem, em %

Lotes de 100 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Blisters	2,0	4,1	6,1	2,4	4,9	7,3
	Embalagens	0,9	1,8	2,7	1,1	2,2	3,3
	Folhetos Informativos	0,9	1,8	2,7	1,1	2,2	3,3
	Paletes	1,8	3,6	5,4	2,2	4,3	6,5
Lotes de 400 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Blisters	2,5	4,9	7,4	3,0	5,9	8,9
	Embalagens	1,1	2,2	3,3	1,3	2,6	3,9
	Folhetos Informativos	1,1	2,2	3,3	1,3	2,6	3,9
	Paletes	2,2	4,4	6,6	2,6	5,3	7,9
Lotes de 400 000 unidades no FSO2 Expansão		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Blisters	6,1	12,1	18,2	7,3	14,6	21,8
	Embalagens	2,7	5,4	8,1	3,2	6,5	9,7
	Folhetos Informativos	2,7	5,4	8,1	3,2	6,5	9,7
	Paletes	5,4	10,8	16,2	6,5	12,9	19,4

Tabela C1.7 – Preço do Material de Embalagem, por kg ou unidade

Blisters	10,40 €/kg
Embalagens	0,03 €/unidade
Folhetos Informativos	0,02 €/unidade
Paletes	0,68 €/unidade

NOTA: Os resultados da Tabela C1.8 foram obtidos tendo em conta os descontos aplicados sobre os preços por kg ou unidade do material de embalagem, em função da quantidade adquirida.

Tabela C1.8 – Custo Anual do Material de Embalagem

Lotes de 100 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Blisters	84 762 €	165 834 €	243 216 €	28 899 €	56 517 €	82 854 €
	Embalagens	22 383 €	44 358 €	65 925 €	72 372 €	140 712 €	205 020 €
	Folhetos Informativos	14 252 €	28 244 €	41 977 €	26 811 €	53 034 €	78 669 €
	Paletes	5 111 €	10 033 €	14 768 €	17 071 €	33 769 €	50 092 €
	Total	126 508 €	248 469 €	365 885 €	6 110 €	11 950 €	17 518 €
Lotes de 400 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Blisters	102 331 €	199 235 €	290 709 €	34 886 €	67 888 €	99 005 €
	Embalagens	27 096 €	53 591 €	79 486 €	87 260 €	168 588 €	243 983 €
	Folhetos Informativos	17 253 €	34 124 €	50 612 €	32 443 €	64 021 €	94 735 €
	Paletes	6 175 €	12 072 €	17 693 €	20 658 €	40 765 €	60 321 €
	Total	152 855 €	299 021 €	438 500 €	7 376 €	14 354 €	20 933 €
Lotes de 400 000 unidades no FSO2 Expansão		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Blisters	242 016 €	451 173 €	627 471 €	82 446 €	153 484 €	213 115 €
	Embalagens	65 585 €	127 536 €	185 853 €	204 030 €	372 151 €	504 362 €
	Folhetos Informativos	41 761 €	81 208 €	118 340 €	78 266 €	151 299 €	219 098 €
	Paletes	14 694 €	27 713 €	39 057 €	49 835 €	96 338 €	139 509 €
	Total	364 057 €	687 631 €	970 721 €	17 432 €	32 452 €	45 060 €

C2 – Gastos com mão-de-obra

Tabela C2.1 – Gasto Anual com mão-de-obra direta

	1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
Operários de Produção	100 890 €	205 612 €	254 598 €	121 743 €	226 465 €	275 451 €
Funcionários de Limpeza	14 413 €	29 373 €	45 702 €	17 392 €	32 352 €	48 681 €
Encarregado do Turno	19 887 €	40 560 €	40 560 €	24 022 €	44 696 €	44 696 €
Total	135 189 €	275 545 €	340 859 €	163 157 €	303 512 €	368 827 €

Tabela C2.2 – Gasto Anual com mão-de-obra de controlo e aprovação

	1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
Controlo da Qualidade	31 954 €	47 930 €	63 907 €	38 572 €	57 859 €	77 145 €
Garantia da Qualidade	22 232 €	44 465 €	44 465 €	26 864 €	53 727 €	53 727 €
Total	54 186 €	92 395 €	108 372 €	65 436 €	111 586 €	130 872 €

Tabela C2.3 – Gasto Anual com mão-de-obra de supervisão

	1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
Responsável do Setor	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €
Total	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €	127 691 €

C3 – Despesas com Utilidades e Serviços

Tabela C3.1 – Despesa Anual com utilidades e serviços

Lotes de 100 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Azoto	2 070 €	4 158 €	6 228 €	2 502 €	4 986 €	7 488 €
	Água	17 250 €	34 650 €	51 900 €	20 850 €	41 550 €	62 400 €
	Eletricidade	100 000 €	140 000 €	160 000 €	115 000 €	155 000 €	175 000 €
	Total	119 320 €	178 808 €	218 128 €	138 352 €	201 536 €	244 888 €
Lotes de 400 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Azoto	1 470 €	2 940 €	4 410 €	1 764 €	3 528 €	5 292 €
	Água	5 250 €	10 500 €	15 750 €	6 300 €	12 600 €	18 900 €
	Eletricidade	100 000 €	140 000 €	160 000 €	115 000 €	155 000 €	175 000 €
	Total	106 720 €	153 440 €	180 160 €	123 064 €	171 128 €	199 192 €
Lotes de 400 000 unidades no FSO2 Expansão		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Azoto	3 612 €	7 224 €	10 836 €	4 326 €	8 694 €	13 020 €
	Água	12 900 €	25 800 €	38 700 €	15 450 €	31 050 €	46 500 €
	Eletricidade	140 000 €	180 000 €	200 000 €	155 000 €	195 000 €	215 000 €
	Total	156 512 €	213 024 €	249 536 €	174 776 €	234 744 €	274 520 €

C4 – Custos com Limpeza, Manutenção e Depreciação dos Equipamentos

Tabela C4.1 – Custo Anual da Limpeza dos Equipamentos

Lotes de 100 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Preparação	1 042 €	2 085 €	3 127 €	1 289 €	2 577 €	3 866 €
	Compactação	1 884 €	3 767 €	5 651 €	2 329 €	4 658 €	6 987 €
	Compressão	1 853 €	3 706 €	5 559 €	2 291 €	4 582 €	6 873 €
	Revestimento	1 097 €	2 194 €	3 291 €	1 356 €	2 712 €	4 068 €
	Blisteragem	1 009 €	2 018 €	3 027 €	1 247 €	2 495 €	3 742 €
	Embalagem	1 098 €	2 197 €	3 295 €	1 358 €	2 716 €	4 074 €
	Total	7 983 €	15 966 €	23 949 €	9 870 €	19 740 €	29 610 €
Lotes de 400 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Preparação	293 €	585 €	878 €	362 €	724 €	1 086 €
	Compactação	689 €	1 377 €	2 066 €	851 €	1 703 €	2 554 €
	Compressão	684 €	1 369 €	2 053 €	846 €	1 692 €	2 539 €
	Revestimento	333 €	665 €	998 €	411 €	822 €	1 234 €
	Blisteragem	306 €	613 €	919 €	379 €	758 €	1 137 €
	Embalagem	314 €	628 €	943 €	389 €	777 €	1 166 €
	Total	2 619 €	5 238 €	7 857 €	3 238 €	6 476 €	9 714 €
Lotes de 400 000 unidades no FSO2 Expansão		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Preparação	886 €	1 771 €	2 657 €	1 095 €	2 190 €	3 285 €
	Compactação	2 053 €	4 107 €	6 160 €	2 539 €	5 077 €	7 616 €
	Compressão	1 317 €	2 635 €	3 952 €	1 629 €	3 258 €	4 887 €
	Revestimento	818 €	1 637 €	2 455 €	1 012 €	2 023 €	3 035 €
	Blisteragem	838 €	1 676 €	2 514 €	1 036 €	2 072 €	3 109 €
	Embalagem	899 €	1 798 €	2 697 €	1 111 €	2 223 €	3 334 €
	Total	6 812 €	13 624 €	20 436 €	8 422 €	16 844 €	25 266 €

Tabela C4.2 – Custo Anual de Manutenção dos Equipamentos

Lotes de 100 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Preparação	2 600 €	4 550 €	4 550 €	3 250 €	5 200 €	5 200 €
	Compactação	12 750 €	17 000 €	17 000 €	14 450 €	18 700 €	18 700 €
	Compressão	12 750 €	17 000 €	17 000 €	14 450 €	18 700 €	18 700 €
	Revestimento	12 750 €	17 000 €	21 250 €	14 450 €	18 700 €	22 950 €
	Blisteragem	5 250 €	9 000 €	11 250 €	6 000 €	9 750 €	12 000 €
	Embalagem	5 250 €	9 000 €	11 250 €	6 000 €	9 750 €	12 000 €
	Total	51 350 €	73 550 €	82 300 €	58 600 €	80 800 €	89 550 €
Lotes de 400 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Preparação	2 600 €	4 550 €	4 550 €	3 250 €	5 200 €	5 200 €
	Compactação	12 750 €	17 000 €	17 000 €	14 450 €	18 700 €	18 700 €
	Compressão	12 750 €	17 000 €	17 000 €	14 450 €	18 700 €	18 700 €
	Revestimento	12 750 €	17 000 €	21 250 €	14 450 €	18 700 €	22 950 €
	Blisteragem	5 250 €	9 000 €	11 250 €	6 000 €	9 750 €	12 000 €
	Embalagem	5 250 €	9 000 €	11 250 €	6 000 €	9 750 €	12 000 €
	Total	51 350 €	73 550 €	82 300 €	58 600 €	80 800 €	89 550 €
Lotes de 400 000 unidades no FSO2 Expansão		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Preparação	2 600 €	4 550 €	4 550 €	3 250 €	5 200 €	5 200 €
	Compactação	12 750 €	17 000 €	17 000 €	14 450 €	18 700 €	18 700 €
	Compressão	12 750 €	17 000 €	17 000 €	14 450 €	18 700 €	18 700 €
	Revestimento	12 750 €	17 000 €	21 250 €	14 450 €	18 700 €	22 950 €
	Blisteragem	5 250 €	9 000 €	11 250 €	6 000 €	9 750 €	12 000 €
	Embalagem	5 250 €	9 000 €	11 250 €	6 000 €	9 750 €	12 000 €
	Total	51 350 €	73 550 €	82 300 €	58 600 €	80 800 €	89 550 €

Tabela C4.3 – Depreciação Anual de Equipamentos

Lotes de 100 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Preparação	20 000 €	20 000 €	20 000 €	20 000 €	20 000 €	20 000 €
	Compactação	35 000 €	35 000 €	35 000 €	35 000 €	35 000 €	35 000 €
	Compressão	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €
	Revestimento	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €
	Blisteragem	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €
	Embalagem	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €
	Laboratórios	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €
	Escritórios	10 000 €	10 000 €	10 000 €	10 000 €	10 000 €	10 000 €
	Total	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €
Lotes de 400 000 unidades no FSO2		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Preparação	20 000 €	20 000 €	20 000 €	20 000 €	20 000 €	20 000 €
	Compactação	35 000 €	35 000 €	35 000 €	35 000 €	35 000 €	35 000 €
	Compressão	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €
	Revestimento	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €
	Blisteragem	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €
	Embalagem	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €
	Laboratórios	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €
	Escritórios	10 000 €	10 000 €	10 000 €	10 000 €	10 000 €	10 000 €
	Total	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €
Lotes de 400 000 unidades no FSO2 Expansão		1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
	Preparação	20 000 €	20 000 €	20 000 €	20 000 €	20 000 €	20 000 €
	Compactação	35 000 €	35 000 €	35 000 €	35 000 €	35 000 €	35 000 €
	Compressão	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €
	Revestimento	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €
	Blisteragem	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €
	Embalagem	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €	25 000 €
	Laboratórios	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €
	Escritórios	10 000 €	10 000 €	10 000 €	10 000 €	10 000 €	10 000 €
	Total	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €	190 000 €

Anexo D

D1 – Economia de Escala

$$\frac{C_1}{C_2} = \left(\frac{Q_1}{Q_2}\right)^n \leftrightarrow n = \log_{\left(\frac{Q_1}{Q_2}\right)} \left(\frac{C_1}{C_2}\right) \quad (D1.1)$$

Tabela D1.1 – Resultados do cálculo do n experimental Lotes A / B

	1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
100 000 unidades FSO2 (Lote A)						
Média Anual de Embalagens (Q₁)	721 631	1 443 262	2 164 893	892 198	1 784 397	2 676 595
Custo Anual das Embalagens (C₁)	1 745 700 €	3 025 777 €	4 125 226 €	2 020 876 €	3 500 865 €	4 777 727 €
400 000 unidades FSO2 (Lote B)						
Média Anual de Embalagens (Q₂)	875 268	1 750 537	2 625 806	1 082 150	2 164 301	3 246 451
Custo Anual das Embalagens (C₂)	1 864 436 €	3 241 087 €	4 416 882 €	2 154 585 €	3 739 101 €	5 089 373 €
n	0.34	0.36	0.35	0.33	0.34	0.33

Tabela D1.2 – Resultados do cálculo do n experimental Lotes A / C

	1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
100 000 unidades FSO2 (Lote A)						
Média Anual de Embalagens (Q₁)	721 631	1 443 262	2 164 893	892 198	1 784 397	2 676 595
Custo Anual das Embalagens (C₁)	1 745 700 €	3 025 777 €	4 125 226 €	2 020 876 €	3 500 865 €	4 777 727 €
400 000 unidades FSO2 Expansão (Lote C)						
Média Anual de Embalagens (Q₂)	2 153 439	4 306 878	6 460 317	2 662 433	5 324 867	7 987 301
Custo Anual das Embalagens (C₂)	3 534 066 €	6 195 869 €	8 312 338 €	4 118 128 €	7 113 524 €	9 398 791 €
n	0.65	0.66	0.64	0.65	0.65	0.62

$$\frac{C_1}{C_2} = \left(\frac{Q_1}{Q_2}\right)^n \leftrightarrow C_2 = \frac{C_1}{\left(\frac{Q_1}{Q_2}\right)^n} \quad (D1.2)$$

Tabela D1.3 – Variação dos custos de produção das embalagens em função do expoente n

	1 Turno	2 Turnos	3 Turnos	1 Turno + Sábados	2 Turnos + Sábados	3 Turnos + Sábados
400 000 unidades FSO2 (Lote B)						
n	0.34	0.36	0.35	0.33	0.34	0.33
C₂ – Custo Anual	1 864 436 €	3 241 087 €	4 416 882 €	2 154 585 €	3 739 101 €	5 089 373 €
Custo Unitário	2,13 €	1,85 €	1,68 €	2,05 €	1,78 €	1,62 €
n'	0.5					
C₂' – Custo Anual	1 922 572 €	3 332 345 €	4 543 189 €	2 225 629 €	3 855 569 €	5 261 802 €
Custo Unitário '	2,20 €	1,90 €	1,73 €	2,12 €	1,84 €	1,67 €
400 000 unidades FSO2 Expansão (Lote C)						
n	0.65	0.66	0.64	0.65	0.65	0.62
C₂ – Custo Anual	3 534 066 €	6 195 869 €	8 312 338 €	4 118 128 €	7 113 524 €	9 398 791 €
Custo Unitário	1,64 €	1,44 €	1,29 €	1,59 €	1,38 €	1,21 €
n'	0.5					
C₂' – Custo Anual	3 015 632 €	5 226 918 €	7 126 173 €	3 490 988 €	6 047 614 €	8 253 346 €
Custo Unitário '	1,40 €	1,21 €	1,10 €	1,35 €	1,17 €	1,06 €

Anexo E

E1 – Atividade Experimental: Pesagem de blisters, comprimidos, folhetos informativos e embalagens

Tabela E1.1 – Pesagem dos Medicamentos 1 e 2

	Medicamento 1				Medicamento 2			
	Blisters	Cápsulas	Folhetos informativos	Embalagens	Blisters	Comprimidos	Folhetos informativos	Embalagens
	1,690	0,741	4,652	7,825	4,416	1,396	4,735	13,994
	1,689	0,733	4,688	7,867	4,418	1,406	4,672	13,958
	1,687	0,733	4,716	7,846	4,423	1,399	4,685	13,971
	1,697	0,746	4,644	7,897	4,426	1,421	4,650	13,865
	1,716	0,737	4,738	7,890	4,407	1,395	4,709	13,873
	1,703	0,743	4,615	7,880	4,413	1,420	4,622	13,889
	1,706	0,756	4,768	7,810	4,419	1,404	4,700	13,956
	1,690	0,733	4,732	7,843	4,403	1,406	4,720	13,846
	1,699	0,740	4,698	7,892	4,417	1,409	4,732	13,842
	1,704	0,749	4,666	7,822	4,393	1,403	4,722	13,912
	1,708	0,746	4,693	7,865	4,410	1,408	4,663	13,759
	1,696	0,745	4,708	7,860	4,407	1,400	4,787	13,806
	1,701	0,745	4,782	7,836	4,384	1,396	4,677	13,878
	1,673	0,743	4,647	7,842	4,401	1,404	4,673	13,812
	1,678	0,745	4,729	7,916	4,404	1,397	4,691	13,758
	1,708	0,732	4,738	7,758	4,392	1,404	4,688	13,771
	1,698	0,741	4,685	7,869	4,394	1,421	4,650	13,772
	1,688	0,740	4,685	7,851	4,405	1,402	4,715	13,773
	1,683	0,749	4,696	7,872	4,400	1,424	4,664	13,751
	1,716	0,737	4,680	7,784	4,411	1,393	4,710	13,729
	1,705	0,745	4,662	7,844	4,391	1,407	4,689	13,711
	1,699	0,739	4,671	7,882	4,403	1,418	4,683	13,788
	1,673	0,749	4,638	7,903	4,411	1,409	4,716	13,881
	1,729	0,747	4,665	7,762	4,420	1,401	4,651	13,777
	1,677	0,763	4,730	7,805	4,400	1,399	4,712	13,856
	1,693	0,750	4,734	7,802	4,387	1,402	4,663	13,876
	1,697	0,741	4,720	7,809	4,391	1,403	4,676	13,925
	1,707	0,743	4,703	7,788	4,407	1,412	4,671	13,875
	1,709	0,741	4,647	7,836	4,409	1,410	4,683	13,915
	1,689	0,739	4,573	7,884	4,394	1,404	4,655	13,900
	1,703	0,751	4,653	7,900	4,433	1,396	4,694	13,854
	1,693	0,731	4,749	7,841	4,416	1,415	4,732	13,829
	1,678	0,741	4,707	7,828	4,418	1,404	4,765	13,835
	1,693	0,754	4,715	7,723	4,415	1,412	4,684	13,804
	1,686	0,741	4,704	7,845	4,417	1,395	4,753	13,879
	1,715	0,753	4,667	7,854	4,415	1,431	4,727	13,879
	1,671	0,753	4,759	7,876	4,418	1,422	4,660	13,953
	1,703	0,726	4,687	7,690	4,396	1,405	4,667	13,875
	1,694	0,739	4,726	7,858	4,423	1,394	4,718	13,818
	1,706	0,738	4,760	7,880	4,407	1,396	4,704	13,836
	1,701	0,748	4,746	7,870	4,402	1,399	4,675	13,839
	1,707	0,746	4,655	7,887	4,410	1,400	4,701	13,882
	1,697	0,739	4,688	7,903	4,422	1,393	4,733	13,866
	1,697	0,742	4,682	7,830	4,435	1,388	4,686	13,793
	1,699	0,745	4,736	7,873	4,430	1,404	4,717	13,805
	1,703	0,723	4,665	7,895	4,433	1,417	4,659	13,823
	1,706	0,734	4,659	7,859	4,437	1,399	4,692	13,807
	1,689	0,739	4,680	7,834	4,424	1,410	4,666	13,876
	1,696	0,740	4,708	7,824	4,433	1,424	4,712	13,970
	1,721	0,745	4,672	7,774	4,395	1,418	4,669	14,004
μ	1,697	0,742	4,694	7,844	4,411	1,406	4,694	13,853

Tabela E1.2 – Pesagem dos Medicamentos 3 e 4

	Medicamento 3				Medicamento 4			
	Blisters	Cápsulas	Folhetos informativos	Embalagens	Blisters	Comprimidos	Folhetos informativos	Embalagens
	4,376	1,148	4,681	13,792	4,386	1,572	2,944	13,682
	4,379	1,176	4,736	13,673	4,374	1,571	2,958	13,686
	4,369	1,143	4,637	13,762	4,381	1,576	2,941	13,618
	4,376	1,142	4,728	13,754	4,371	1,590	2,908	13,611
	4,359	1,167	4,662	13,683	4,386	1,562	2,951	13,675
	4,396	1,136	4,697	13,789	4,379	1,574	3,023	13,697
	4,353	1,189	4,645	13,683	4,379	1,557	2,963	13,677
	4,386	1,184	4,665	13,700	4,385	1,597	2,964	13,715
	4,393	1,149	4,591	13,832	4,377	1,553	2,974	13,681
	4,363	1,165	4,740	13,715	4,392	1,587	3,020	13,661
	4,376	1,174	4,533	13,713	4,368	1,614	3,024	13,715
	4,379	1,156	4,689	13,713	4,386	1,576	2,977	13,717
	4,364	1,156	4,674	13,677	4,382	1,580	2,958	13,695
	4,380	1,152	4,776	13,621	4,377	1,591	2,936	13,694
	4,375	1,181	4,658	13,638	4,380	1,562	2,981	13,724
	4,375	1,162	4,638	13,653	4,376	1,567	2,915	13,714
	4,388	1,179	4,680	13,668	4,369	1,619	2,953	13,743
	4,369	1,166	4,672	13,640	4,367	1,598	3,002	13,720
	4,367	1,146	4,639	13,698	4,372	1,569	2,922	13,641
	4,371	1,167	4,748	13,649	4,366	1,593	2,973	13,590
	4,383	1,190	4,677	13,589	4,367	1,581	2,927	13,698
	4,372	1,188	4,664	13,665	4,359	1,612	2,947	14,082
	4,360	1,175	4,703	13,621	4,370	1,575	2,975	14,190
	4,384	1,173	4,635	13,563	4,367	1,599	2,939	14,109
	4,358	1,160	4,686	13,588	4,373	1,533	2,985	13,683
	4,368	1,152	4,615	13,600	4,376	1,591	2,947	14,135
	4,375	1,193	4,665	13,689	4,374	1,596	2,988	13,730
	4,371	1,174	4,727	13,645	4,367	1,609	2,923	14,184
	4,381	1,167	4,705	13,619	4,369	1,577	2,963	13,668
	4,378	1,334	4,779	13,560	4,381	1,611	2,934	13,726
	4,392	1,157	4,687	13,568	4,369	1,592	2,949	13,630
	4,387	1,231	4,750	13,610	4,360	1,620	2,998	13,658
	4,389	1,143	4,744	13,648	4,367	1,585	2,929	13,699
	4,387	1,152	4,728	13,631	4,372	1,575	2,985	13,675
	4,349	1,170	4,633	13,647	4,385	1,590	2,923	13,786
	4,348	1,157	4,725	13,665	4,376	1,583	2,939	13,716
	4,351	1,168	4,600	13,581	4,378	1,613	2,990	13,685
	4,353	1,174	4,623	13,518	4,388	1,569	2,936	13,686
	4,385	1,174	4,623	13,624	4,370	1,585	3,011	13,759
	4,366	1,161	4,614	13,733	4,372	1,591	2,918	13,641
	4,370	1,189	4,710	13,671	4,367	1,587	2,977	13,677
	4,376	1,171	4,622	13,614	4,382	1,578	2,979	13,678
	4,375	1,185	4,679	13,713	4,380	1,589	2,944	13,595
	4,384	1,157	4,614	13,614	4,369	1,581	2,971	13,734
	4,358	1,170	4,662	13,566	4,372	1,604	2,985	13,693
	4,355	1,165	4,701	13,653	4,370	1,581	3,007	13,672
	4,379	1,180	4,659	13,564	4,370	1,575	2,930	13,683
	4,375	1,191	4,646	13,583	4,361	1,602	2,948	13,709
	4,382	1,176	4,641	13,564	4,373	1,575	2,955	13,731
	4,388	1,170	4,656	13,601	4,367	1,562	2,926	13,626
μ	4,373	1,172	4,673	13,651	4,374	1,585	2,960	13,732

Tabela E1.3 – Pesagem dos Medicamentos 5 e 6

Medicamento 5				Medicamento 6				
Blisters	Cápsulas	Folhetos informativos	Embalagens	Blisters	Comprimidos	Folhetos informativos	Embalagens	
4,413	1,589	2,770	13,749	4,384	1,593	4,715	13,510	
4,403	1,614	2,798	13,906	4,363	1,584	4,676	13,567	
4,422	1,582	2,796	13,840	4,371	1,604	4,704	13,569	
4,416	1,589	2,834	13,844	4,361	1,563	4,673	13,720	
4,405	1,588	2,745	13,527	4,375	1,573	4,671	13,751	
4,386	1,622	2,804	13,506	4,375	1,577	4,692	13,754	
4,403	1,564	2,786	13,541	4,376	1,571	4,714	13,631	
4,389	1,568	2,803	13,582	4,343	1,564	4,688	13,677	
4,411	1,590	2,801	13,567	4,348	1,581	4,700	13,558	
4,403	1,584	2,803	13,456	4,356	1,575	4,675	13,498	
4,414	1,587	2,807	13,404	4,360	1,629	4,772	13,726	
4,402	1,594	2,788	13,457	4,372	1,588	4,707	13,707	
4,391	1,576	2,801	13,572	4,351	1,594	4,661	13,713	
4,370	1,586	2,806	13,537	4,358	1,583	4,708	13,690	
4,400	1,606	2,842	13,563	4,373	1,625	4,666	13,761	
4,384	1,615	2,827	13,444	4,376	1,580	4,715	13,639	
4,413	1,588	2,820	13,403	4,357	1,615	4,656	13,701	
4,397	1,582	2,828	13,414	4,365	1,607	4,721	13,503	
4,426	1,599	2,772	13,431	4,383	1,588	4,677	13,768	
4,408	1,607	2,834	13,583	4,380	1,590	4,704	13,766	
4,411	1,599	2,835	13,542	4,372	1,596	4,675	13,539	
4,394	1,619	2,816	13,436	4,384	1,595	4,692	13,742	
4,407	1,588	2,870	13,604	4,353	1,576	4,688	13,735	
4,391	1,589	2,794	13,546	4,356	1,598	4,644	13,727	
4,420	1,595	2,832	13,451	4,368	1,587	4,680	13,784	
4,405	1,577	2,823	13,491	4,379	1,579	4,712	13,729	
4,408	1,622	2,805	13,533	4,351	1,588	4,657	13,458	
4,395	1,583	2,798	13,532	4,356	1,581	4,676	13,759	
4,411	1,599	2,828	13,426	4,354	1,592	4,664	13,698	
4,399	1,609	2,824	13,447	4,357	1,593	4,660	13,575	
4,418	1,592	2,780	13,506	4,371	1,610	4,721	13,582	
4,396	1,586	2,811	13,506	4,381	1,568	4,649	13,654	
4,413	1,614	2,819	13,484	4,378	1,566	4,612	13,518	
4,410	1,624	2,811	13,492	4,364	1,589	4,652	13,635	
4,405	1,633	2,807	13,454	4,374	1,611	4,672	13,741	
4,403	1,591	2,786	13,417	4,387	1,593	4,692	13,748	
4,385	1,568	2,824	13,487	4,381	1,583	4,730	13,704	
4,413	1,629	2,804	13,563	4,378	1,592	4,650	13,713	
4,407	1,583	2,792	13,538	4,374	1,603	4,700	13,501	
4,401	1,596	2,794	13,464	4,369	1,570	4,652	13,601	
4,419	1,594	2,768	13,504	4,363	1,619	4,731	13,505	
4,401	1,612	2,781	13,586	4,365	1,611	4,674	13,610	
4,396	1,596	2,801	13,524	4,352	1,598	4,731	13,703	
4,376	1,586	2,796	13,479	4,356	1,595	4,688	13,756	
4,419	1,582	2,809	13,453	4,342	1,571	4,679	13,631	
4,403	1,596	2,808	13,438	4,351	1,595	4,662	13,521	
4,414	1,583	2,822	13,483	4,387	1,586	4,692	13,724	
4,395	1,639	2,814	13,575	4,385	1,564	4,609	13,542	
4,388	1,595	2,780	13,516	4,383	1,579	4,645	13,534	
4,419	1,587	2,799	13,558	4,373	1,598	4,704	13,618	
μ	4,403	1,596	2,806	13,527	4,367	1,589	4,684	13,650

Tabela E1.4 – Pesagem dos Medicamentos 7 e 8

Medicamento 7				Medicamento 8				
Blisters	Cápsulas	Folhetos informativos	Embalagens	Blisters	Comprimidos	Folhetos informativos	Embalagens	
4,417	1,157	2,891	13,675	4,371	1,613	2,879	13,556	
4,418	1,158	2,966	13,656	4,376	1,595	2,876	13,553	
4,435	1,161	2,937	13,724	4,384	1,580	2,870	13,588	
4,417	1,167	2,936	13,708	4,394	1,587	2,904	13,513	
4,438	1,161	2,884	13,661	4,383	1,589	2,911	13,575	
4,419	1,160	2,923	13,700	4,378	1,600	2,946	13,575	
4,412	1,186	2,908	13,757	4,373	1,581	2,951	13,603	
4,412	1,165	2,980	13,735	4,380	1,574	2,946	13,485	
4,432	1,170	2,946	13,760	4,367	1,612	2,945	13,516	
4,413	1,161	2,898	13,740	4,384	1,598	2,967	13,590	
4,413	1,162	2,916	13,751	4,377	1,587	2,953	13,525	
4,415	1,194	2,916	13,802	4,390	1,572	2,928	13,565	
4,422	1,179	2,940	13,618	4,380	1,616	2,891	13,567	
4,426	1,172	2,927	13,703	4,377	1,571	2,921	13,558	
4,441	1,169	2,948	13,700	4,386	1,561	2,929	13,525	
4,425	1,163	2,998	13,666	4,387	1,603	2,920	13,598	
4,433	1,178	2,947	13,646	4,382	1,576	2,925	13,417	
4,422	1,156	2,930	13,811	4,375	1,552	3,007	13,564	
4,433	1,194	2,932	13,686	4,372	1,600	2,950	13,536	
4,419	1,184	2,928	13,699	4,386	1,591	2,923	13,599	
4,440	1,159	2,966	13,618	4,388	1,598	2,961	13,426	
4,433	1,186	2,950	13,708	4,392	1,588	2,956	13,527	
4,444	1,171	2,924	13,754	4,382	1,558	2,916	13,587	
4,416	1,165	2,935	13,797	4,365	1,586	2,956	13,772	
4,413	1,187	2,931	13,793	4,376	1,615	2,982	13,666	
4,427	1,167	2,903	13,807	4,373	1,604	2,872	13,557	
4,436	1,184	2,948	13,739	4,378	1,585	2,882	13,557	
4,424	1,152	2,941	13,719	4,368	1,593	2,869	13,543	
4,424	1,154	2,929	13,772	4,373	1,606	2,870	13,594	
4,419	1,171	2,892	13,814	4,389	1,569	2,891	13,576	
4,424	1,161	2,933	13,772	4,375	1,564	2,881	13,708	
4,419	1,184	2,908	13,791	4,366	1,591	2,889	13,613	
4,425	1,165	2,888	13,780	4,379	1,603	2,871	13,574	
4,430	1,191	2,936	13,656	4,381	1,596	2,868	13,532	
4,431	1,193	2,906	13,651	4,369	1,579	2,866	13,615	
4,441	1,211	2,932	13,726	4,383	1,608	2,897	13,584	
4,440	1,144	2,912	13,783	4,372	1,585	2,870	13,582	
4,421	1,170	2,900	13,616	4,373	1,570	2,900	13,577	
4,429	1,159	2,954	13,692	4,382	1,590	2,891	13,622	
4,437	1,179	2,911	13,806	4,399	1,590	2,882	13,551	
4,425	1,145	2,979	13,647	4,382	1,579	2,910	13,534	
4,417	1,184	2,926	13,754	4,368	1,587	2,853	13,558	
4,420	1,172	2,949	13,714	4,371	1,593	2,858	13,537	
4,428	1,164	2,898	13,805	4,365	1,583	2,895	13,517	
4,436	1,147	2,935	13,741	4,363	1,574	2,863	13,569	
4,426	1,152	2,917	13,718	4,374	1,569	2,872	13,541	
4,422	1,155	2,937	13,743	4,369	1,582	2,872	13,543	
4,438	1,168	2,899	13,628	4,382	1,603	2,872	13,565	
4,418	1,165	2,999	13,686	4,374	1,610	2,904	13,557	
4,434	1,166	2,924	13,698	4,392	1,595	2,851	13,574	
μ	4,426	1,169	2,930	13,723	4,378	1,588	2,905	13,565

Tabela E1.5 – Pesagem dos Medicamentos 9 e 10

Medicamento 9				Medicamento 10				
Blisters	Cápsulas	Folhetos informativos	Embalagens	Blisters	Comprimidos	Folhetos informativos	Embalagens	
4,365	0,899	4,684	13,158	4,424	0,674	2,795	15,080	
4,378	0,894	4,665	13,158	4,438	0,665	2,793	15,091	
4,356	0,907	4,671	13,149	4,421	0,687	2,767	14,982	
4,360	0,908	4,676	13,177	4,427	0,698	2,795	15,101	
4,377	0,898	4,731	13,122	4,423	0,662	2,928	15,096	
4,386	0,888	4,673	13,085	4,418	0,686	2,919	15,173	
4,374	0,901	4,659	13,155	4,419	0,680	2,901	15,134	
4,382	0,903	4,677	13,082	4,428	0,679	2,871	15,112	
4,361	0,892	4,691	13,072	4,416	0,677	2,879	15,114	
4,366	0,905	4,633	13,108	4,418	0,681	2,910	15,089	
4,371	0,880	4,642	13,140	4,416	0,675	2,837	15,111	
4,379	0,899	4,682	13,060	4,414	0,663	2,808	15,090	
4,379	0,894	4,661	13,153	4,441	0,678	2,789	15,187	
4,389	0,893	4,629	12,999	4,426	0,682	2,749	15,082	
4,396	0,888	4,667	13,098	4,421	0,676	2,807	15,069	
4,373	0,900	4,680	12,957	4,427	0,679	2,729	15,067	
4,380	0,896	4,710	12,979	4,420	0,677	2,781	14,982	
4,385	0,894	4,719	13,013	4,428	0,678	2,757	15,177	
4,380	0,893	4,668	12,949	4,411	0,682	2,762	15,043	
4,380	0,890	4,720	12,985	4,421	0,676	2,834	15,036	
4,371	0,894	4,662	12,986	4,420	0,680	2,783	15,160	
4,388	0,889	4,669	12,971	4,434	0,677	2,771	15,187	
4,366	0,893	4,704	13,086	4,415	0,682	2,821	15,135	
4,370	0,876	4,677	12,972	4,425	0,690	2,725	15,215	
4,375	0,893	4,632	13,144	4,422	0,675	2,779	15,123	
4,375	0,902	4,654	12,860	4,427	0,672	2,839	15,148	
4,377	0,893	4,654	12,869	4,418	0,686	2,772	15,181	
4,372	0,892	4,607	12,845	4,438	0,683	2,759	15,100	
4,368	0,904	4,673	12,819	4,420	0,678	2,751	15,168	
4,367	0,885	4,762	12,855	4,429	0,683	2,745	15,139	
4,377	0,894	4,706	12,807	4,435	0,667	2,754	15,163	
4,380	0,879	4,652	12,871	4,411	0,696	2,851	15,113	
4,370	0,897	4,649	12,871	4,418	0,677	2,750	15,233	
4,370	0,894	4,628	12,844	4,422	0,680	2,758	15,166	
4,376	0,887	4,648	12,980	4,425	0,674	2,782	15,146	
4,373	0,874	4,645	12,830	4,431	0,676	2,747	15,261	
4,384	0,884	4,642	12,866	4,401	0,679	2,777	15,104	
4,389	0,879	4,636	12,889	4,405	0,662	2,795	15,076	
4,385	0,878	4,706	12,865	4,420	0,685	2,731	15,107	
4,381	0,885	4,667	12,752	4,425	0,678	2,771	15,088	
4,370	0,900	4,653	13,143	4,416	0,675	2,790	15,136	
4,365	0,901	4,624	12,892	4,418	0,696	2,794	15,162	
4,378	0,886	4,692	12,861	4,416	0,680	2,720	15,048	
4,364	0,889	4,647	12,771	4,411	0,683	2,758	15,117	
4,374	0,894	4,673	12,799	4,409	0,691	2,752	15,129	
4,357	0,887	4,655	13,064	4,404	0,669	2,750	15,109	
4,371	0,878	4,627	13,066	4,419	0,694	2,817	15,093	
4,356	0,891	4,712	13,043	4,414	0,694	2,759	15,102	
4,366	0,904	4,588	13,083	4,407	0,679	2,788	15,103	
4,369	0,886	4,623	12,918	4,417	0,689	2,833	15,060	
μ	4,374	0,892	4,666	12,984	4,421	0,680	2,793	15,118

Tabela E1.6 – Pesagem dos Medicamentos 11 e 12

Medicamento 11				Medicamento 12				
Blisters	Cápsulas	Folhetos informativos	Embalagens	Blisters	Comprimidos	Folhetos informativos	Embalagens	
4,419	0,594	2,787	13,834	4,405	1,174	2,820	13,762	
4,406	0,578	2,847	13,798	4,407	1,173	2,844	13,661	
4,412	0,593	2,804	13,856	4,408	1,163	2,823	13,724	
4,411	0,584	2,800	13,821	4,379	1,170	2,847	13,739	
4,411	0,591	2,851	13,740	4,388	1,160	2,797	13,780	
4,416	0,572	2,856	13,820	4,387	1,166	2,825	13,726	
4,406	0,578	2,824	13,841	4,408	1,172	2,814	13,753	
4,411	0,584	2,870	13,831	4,403	1,163	2,806	13,674	
4,412	0,583	2,777	13,839	4,403	1,169	2,783	13,759	
4,433	0,595	2,829	13,919	4,420	1,165	2,787	13,742	
4,432	0,580	2,816	13,783	4,402	1,072	2,795	13,786	
4,385	0,569	2,822	13,677	4,417	1,173	2,802	13,782	
4,415	0,588	2,830	13,766	4,401	1,178	2,797	13,780	
4,407	0,576	2,838	13,511	4,399	1,171	2,798	13,714	
4,420	0,600	2,833	13,598	4,392	1,205	2,769	13,749	
4,394	0,575	2,778	13,839	4,400	1,146	2,786	13,698	
4,407	0,610	2,820	13,859	4,398	1,161	2,817	13,735	
4,397	0,578	2,814	13,896	4,400	1,163	2,798	13,695	
4,425	0,584	2,791	13,801	4,389	1,175	2,794	13,727	
4,429	0,582	2,845	13,661	4,400	1,178	2,788	13,749	
4,415	0,584	2,810	13,875	4,406	1,161	2,809	13,803	
4,419	0,580	2,830	13,802	4,402	1,165	2,809	13,744	
4,406	0,582	2,862	13,826	4,409	1,177	2,776	13,724	
4,418	0,583	2,820	13,740	4,397	1,165	2,758	13,755	
4,415	0,583	2,817	13,796	4,399	1,177	2,767	13,736	
4,410	0,593	2,818	13,715	4,393	1,174	2,815	13,738	
4,423	0,582	2,802	13,756	4,390	1,176	2,812	13,713	
4,405	0,592	2,788	13,712	4,395	1,150	2,747	13,725	
4,406	0,596	2,820	13,731	4,407	1,176	2,812	13,731	
4,398	0,587	2,787	13,803	4,410	1,167	2,781	13,528	
4,414	0,590	2,777	13,811	4,396	1,158	2,793	13,613	
4,407	0,576	2,754	13,792	4,395	1,165	2,808	13,557	
4,410	0,575	2,825	13,723	4,407	1,143	2,832	13,566	
4,401	0,590	2,801	13,865	4,403	1,147	2,802	13,648	
4,405	0,580	2,805	13,848	4,378	1,167	2,800	13,664	
4,394	0,585	2,812	13,808	4,403	1,171	2,780	13,731	
4,413	0,572	2,761	13,789	4,394	1,161	2,816	13,933	
4,410	0,585	2,815	13,905	4,402	1,150	2,830	13,888	
4,424	0,576	2,810	13,770	4,403	1,169	2,819	13,752	
4,427	0,593	2,797	13,784	4,404	1,165	2,789	13,737	
4,417	0,634	2,785	13,788	4,402	1,154	2,774	13,667	
4,402	0,588	2,813	13,775	4,392	1,139	2,798	13,851	
4,411	0,585	2,781	13,800	4,392	1,168	2,791	13,611	
4,402	0,634	2,770	13,785	4,397	1,160	2,780	13,710	
4,396	0,585	2,817	13,878	4,410	1,170	2,789	13,686	
4,401	0,592	2,795	13,912	4,404	1,167	2,800	13,628	
4,407	0,584	2,804	13,745	4,416	1,186	2,822	13,686	
4,412	0,592	2,831	13,855	4,409	1,162	2,788	13,625	
4,419	0,584	2,810	13,872	4,411	1,171	2,814	13,737	
4,423	0,584	2,849	13,843	4,401	1,176	2,768	13,781	
μ	4,411	0,587	2,812	13,796	4,401	1,165	2,799	13,720

Tabela E1.7 – Pesagem dos Medicamento 13

Medicamento 13			
Blisters	Cápsulas	Folhetos informativos	Embalagens
4,445	1,598	4,757	13,875
4,464	1,605	4,649	13,997
4,443	1,602	4,638	14,060
4,456	1,602	4,650	14,013
4,433	1,594	4,757	13,954
4,451	1,598	4,724	13,900
4,457	1,593	4,781	13,914
4,472	1,617	4,732	13,821
4,474	1,601	4,707	13,784
4,443	1,585	4,693	13,887
4,434	1,562	4,633	13,965
4,463	1,629	4,715	13,965
4,445	1,616	4,774	13,915
4,442	1,616	4,666	14,003
4,480	1,612	4,812	13,893
4,452	1,599	4,705	13,856
4,508	1,596	4,597	13,962
4,460	1,608	4,765	13,899
4,465	1,612	4,609	13,912
4,539	1,566	4,570	13,898
4,436	1,595	4,661	13,885
4,456	1,621	4,716	13,958
4,483	1,621	4,827	13,881
4,483	1,590	4,656	14,019
4,457	1,616	4,768	13,950
4,436	1,614	4,658	13,795
4,441	1,594	4,812	13,875
4,462	1,592	4,670	13,822
4,464	1,609	4,732	13,748
4,479	1,577	4,830	13,926
4,451	1,589	4,655	13,763
4,463	1,587	4,735	13,794
4,465	1,596	4,782	13,814
4,444	1,620	4,679	13,912
4,468	1,607	4,698	13,959
4,478	1,618	4,690	13,858
4,450	1,596	4,847	13,785
4,452	1,614	4,595	13,811
4,462	1,605	4,648	13,728
4,483	1,603	4,682	13,766
4,425	1,631	4,705	13,701
4,430	1,591	4,686	13,895
4,461	1,595	4,798	13,736
4,485	1,605	4,672	13,790
4,456	1,596	4,627	13,729
4,485	1,615	4,700	13,788
4,457	1,594	4,805	13,663
4,440	1,594	4,758	13,708
4,469	1,602	4,721	13,639
4,445	1,600	4,714	13,673
μ	4,460	1,602	4,709
			13,857

Anexo F

F1 – Cálculo do número de amostras do Plano de Monitorização Microbiológico

Tabela F1.1 – Cálculo do Número de Pontos de Amostragem por sala

Salas	Identificação	Índice de criticidade	Volume (m³)	Nº de amostras
4	SAS Materiais	0	---	0
5	SAS Materiais	0	---	0
6	Corredor de Circulação	0	---	0
7	Amostragem / Pesagem	1	36,2	2
8	Amostragem / Pesagem	1	36,5	2
9	SAS Pessoas	0	---	0
10	Corredor de Circulação	0	---	0
11	Corredor de Circulação	0	---	0
12	Mistura 1	1	100	2
13	Moagem	1	37	2
14	Mistura 2	1	102,1	2
15	Compactação	1	79,4	2
16	Compressão 1	1	75,6	2
17	Compressão 2	1	77,3	2
18	Enchimento de Saquetas	1	44,6	2
19	IPC	0,5	37	1
20	Revestimento 1	1	25,4	1
21	Preparação das Soluções de Revestimento	1	13,5	1
22	Revestimento 2	1	26,2	1
23	Formatos (Punções)	0,5	19,2	1
24	Antecâmara	0	---	0
25	Verificação de Cápsulas	1	32,1	2
26	Enchimento de Cápsulas	1	42,4	2
27	Apoio de Limpeza	0	---	0
28	Material Limpo	0,5	266,4	2
29	Corredor de Circulação	0	---	0
30	Apoio de Manutenção	0	---	0
31	Lavagem / Secagem do material	0,5	219,2	2
32	Material Limpo	0,5	242	2
33	SAS Pessoas Feminino	0,5	12,5	1
34	SAS Pessoas Masculino	0,5	12,3	1
35	Corredor de Circulação	0	---	0
36	Gabinete do Responsável do Setor	0	---	0
37	Apoio de Limpeza	0	---	0
44	Circulação	0	---	0
45	Circulação	0	---	0
46	Apoio Administrativo	0	---	0
47	Armazém Bulk	0,5	396,6	2
48	Formatos (Blisteragem e Enchimento de Suspensões)	0,5	27,3	1
49	Enchimento de Suspensões	1	218,1	3

Tabela F1.2 – Cálculo do Número de Pontos de Amostragem por sala (continuação)

Salas	Identificação	Índice de criticidade	Volume (m³)	Nº de amostras
50	Blisteragem 1	1	161,7	3
51	SAS Materiais de Blisteragem 1	0	---	0
52	Blisteragem 2	1	173,6	3
53	SAS Materiais de Blisteragem 2	0	---	0
54	Embalagem Secundária	0,5	603,7	2
58	Sala de Apoio	0	---	0